

**UNTERSUCHUNGEN ÜBER GEWEBEREIZUNGEN
UND -NEKROSEN BEI KÄLBERN UND KANINCHEN
INFOLGE INTRAMUSKULÄRER INJEKTION
VON ANTIBAKTERIELLEN PRÄPARATEN**

RUDOLF WETZEL



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0040

Aus der Medizinischen Tierklinik
(Lehrstuhl für Innere Krankheiten der Klauentiere)
Vorstand: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Dirksen
und dem
Institut für Tierpathologie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Lehrstuhl für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Vorstand: Prof. Dr. J. von Sandersleben

Untersuchungen über Gewebereizungen und -nekrosen bei Kälbern
und Kaninchen infolge intramuskulärer Injektion von
antibakteriellen Präparaten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-
Universität München

von
Rudolf Wetzel
aus
Ravensburg

München 1985

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Dirksen

Korreferent: Prof. Dr. A. Schmid

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Für Ingeborg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
EINLEITUNG	1 - 2
LITERATUROBERSICHT	
Die Technik der intramuskulären Injektion	3 - 4
Gebräuchliche Injektionsstellen beim Rind und deren anatomische Topographie	5 - 11
Die Bioverfügbarkeit von Medikamenten nach parenteraler Applikation	12 - 18
Örtliche Gewebeschäden durch das Instrumentarium bei intramuskulärer Injektion	18 - 19
Örtliche Gewebeschäden durch die injizierte Flüssigkeit bei intramuskulärer Injektion antibiotikahaltiger Präparate	19 - 25
Der Einfluß des Applikationsortes auf die Entwicklung örtlicher Gewebeschäden bei intramuskulärer Injektion	25 - 26
Örtliche Gewebeschäden durch Fehler beim Injektionsvorgang	26 - 28
Erkrankungen, welche die Entstehung von Injektionschäden begünstigen	29
Verlauf und Behandlung von Injektionsschäden	29 - 31
Die Bedeutung lokaler Muskelschädigungen für das Tier	32
Die wirtschaftliche Bedeutung lokaler Muskelschädigungen	33 - 34

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Methoden

Erhebungen am Sektionsmaterial	35
Experimentelle Untersuchungen an Kälbern	35 - 37
Experimentelle Untersuchungen an Kaninchen	37
Die angewendeten Injektionspräparate	38 - 39

Ergebnisse

Ergebnisse der Erhebungen am Sektionsmaterial	40 - 42
Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen an Kälbern	
- Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Injektionsstellen	43 - 44
- Pathologisch-anatomische und histologische Befunde	45 - 68
Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen an Kaninchen	
- Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Injektionsstellen	69 - 70
- Pathologisch-anatomische und histologische Befunde	71 - 92
Zusammenfassende Beschreibung und Vergleich der Ergebnisse	93 - 97

	Seite
DISKUSSION	98 - 105
SCHLUSSFOLGERUNG	106 - 108
ZUSAMMENFASSUNG	109 - 110
SUMMARY	111 - 112
LITERATURVERZEICHNIS	113 - 126

«ἀσχεεῖν περὶ τὰ νουσήματα δύο,
ὠφελέειν, ἢ μὴ βλάπτειν»

(Bezüglich der Krankheiten hat man sich auf
zweierlei einzuüben: zu nützen oder wenigstens
nicht zu schaden) (Hippokrates)

EINLEITUNG

"Wer schützt uns vor schlechten Medikamenten?", so lautete die Frage in einer redaktionellen Notiz einer landwirtschaftlichen Zeitschrift im November 1984. Dabei wurde auf die Arbeiten von GEYER (1982) und NOUWS (1984) Bezug genommen, die erhebliche Muskelschädigungen in Form von Nekrosen nach Injektion verschiedener antibakterieller Präparate gefunden hatten. Die Reaktionen auf diese Arbeiten waren sehr unterschiedlich. Sie reichen von teilweise stillschweigendem Übergehen seitens der pharmazeutischen Industrie, über lebhafte Diskussion in der landwirtschaftlichen Presse bis hin zu Meldungen praktizierender Tierärzte über lokale Komplikationen nach Injektion weiterer Präparate.

Der Verbraucher zeigt in jüngster Zeit ein wachsendes kritisches Bewußtsein gegenüber der Reinheit und Qualität der Lebensmittel, die er täglich konsumiert. Nekrotisch oder fibrotisch veränderte Fleischteile entsprechen nicht den Verbrauchererwartungen und sofern sie mit Arzneimittelrückständen verbunden sind, bestehen dagegen auch gesundheitliche Bedenken.

Nicht zuletzt verursachen Muskelschäden dem Patienten, wie aus der Human- und Veterinärmedizin bekannt ist, Schmerzen. Der Tierarzt als berufener Tierschützer ist ständig angehalten, getreu dem medizinischen Grundsatz "primum nihil nocere" seine Behandlungsmethoden zu überprüfen und zu verbessern.

Mir wurde von Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Dirksen die Aufgabe übertragen, das Vorkommen von injektionsbedingten Muskelschäden zu untersuchen und verschiedene gebräuchliche, antibakterielle Präparate auf ihre lokale Verträglichkeit zu prüfen.

LITERATUROBERSICHT

Die Technik der intramuskulären Injektion

Jede intramuskuläre Injektion ist ein mit Gewebstrennung, oft auch mit Gewebsverschleppung und -zertrümmerung verbundener, chirurgischer Eingriff (ALTER 1939; ZELLER 1958). Zur Durchführung einer Injektion bedarf es gewisser Grundvoraussetzungen betreffend das Instrumentarium, den Patienten und die Injektionstechnik.

Nach einheitlicher Aussage zahlreicher Autoren, sind bei Injektionen saubere und sterile Kanülen und Spritzen zu verwenden. Diese Voraussetzung erfüllen in hervorragender Weise die modernen steril verpackten Einweginstrumente, ebenso aber auch ein sachgerecht sterilisiertes, mehrfach verwendbares Injektionsinstrumentarium (JUNGMICHEL 1938; ALTER 1939; FRITZSCHE 1945; GOLDBAHN 1948; ROEMMELE 1961; STÖBER 1977; GÄNGEL 1978; KAISER u. FISCHER 1979 u.v.a.). Das Einlegen des Instrumentariums in Alkohol gehört der Vergangenheit an und gilt heute wegen der Gefahr der Sporenanreicherung als Kunstfehler (KIRSCHNER 1938; ALTER 1939; FRITZSCHE 1945).

Vor der Injektion ist der Patient in geeigneter Weise zu fixieren und die Injektionsstelle vorzubereiten. Es ist nicht möglich, die behaarte Haut eines Tieres keimfrei zu machen. Durch entsprechend langes (1 - 2 Minuten) Einwirken, gegebenenfalls auch Einmassieren, geeigneter Desinfektionsmittel ist jedoch eine erhebliche Keimreduzierung zu erreichen. Ohne wesentliche Wirkung bleibt indes ein mehr "symbolisches" Bestreichen oder Betupfen der Injektionsstelle mit Desinfektionsmitteln unmittelbar vor der Injektion (WITTE 1929; ZELLER 1958; ROEMMELE 1961; ENGLERT 1975; STÖBER 1977; GÄNGEL 1978; KAISER u. FISCHER 1979). SCHLIESSER (1981) empfiehlt 70 - 80%igen Äthylalkohol, 60 - 70%igen Isopropylalkohol oder 50 - 60%igen n-Propylalkohol für die Hautdesinfektion. Der Alkohol muß dabei frei von Sporen sein. Ferner sind geeignet Jodtinktur, Sepso[®]-Tinktur und Lugolsche Lösung.

GARTNER (1974) betont die hohe Wirksamkeit der Sepso®-Tinktur und der Jodtinktur und sieht deren zusätzliche sporizide Wirkung als Vorteil gegenüber den Alkoholen. ALTER (1939) und FRITZSCHE (1945) geben ebenfalls der Jodierung den Vorzug. Bei stärkerer Verschmutzung der betreffenden Körperregion sind nach STÖBER (1977) die Haare auf einen 5 x 5 cm großen Bereich abzuscheren. Ein grundsätzliches Scheren der Haare an der Injektionsstelle bringt eher Nachteile mit sich, da leichter Hautpartikel ausgestanzt werden oder ganze Haarstümpfe ins Gewebe gelangen können (WITTE 1929; AMMAN 1954; ZELLER 1958). ENGLERT (1975) sieht routinemäßige desinfizierende Maßnahmen an der Injektionsstelle beim Rind für überflüssig an, da eine Sterilisation der Haut unter praktischen Verhältnissen nicht erreichbar ist und Millionen von Einspritzungen im Zuge der jährlichen, staatlich angeordneten MKS-Impfung ohne nennenswerte lokale Impfschäden verlaufen.

ANDREWS und LAMPORT (1985) entwickelten einen speziellen Aufsatz für Dosierspritzen. Während der Injektion passiert die Nadel ein mit Desinfektionsmittel getränktes Schwämmchen. So konnten im Experiment mindestens 25 Injektionen ohne nachfolgende Keimübertragung vollzogen werden.

Nach STÖBER (1977) soll die für die intramuskuläre Injektion verwendete Kanüle 5 - 6 cm lang und etwa zwei Millimeter stark sein. Mit sauberen Händen wird der Konus der Injektionsnadel erfaßt und diese mit einem kurzen kräftigen Stoß senkrecht durch die Haut möglichst nicht bis an den Konus eingestochen (ALTER 1939). Nach Aufsetzen der Spritze bei fixiertem Konus wird aspiriert. Tritt kein Blut aus, wird das Medikament langsam, nicht im Schuß, injiziert. Bei Blutaustritt ist die Kanüle an einer anderen Stelle erneut einzustechen (AMMAN 1954; BERGE u. WESTHUES 1969; STÖBER 1977). Durch mehrmaliges kräftiges Beklopfen der Stelle neben dem Injektionsort mit der Handkante vor der eigentlichen Injektion lassen sich Abwehrreaktionen oft vermeiden. Wesentlich ist der gleichbleibende Rhythmus der Schläge (BRUMMER 1967; JAKSCH u. GLAWISCHNIG 1981).

Gebräuchliche Injektionsstellen beim Rind und deren anatomische Topographie

Für eine Injektion hält EIKMEIER (1976) allgemein oberflächliche, dickbauchige, sehnearme Muskeln für günstig, die eine rasche Resorption gewährleisten, in deren Umgebung sich keine größeren Gefäße oder Nerven befinden, die im Falle einer Komplikation gut und gefahrlos zugänglich sind und in denen eventuelle lokale Reaktionen dem Patienten möglichst geringe Beschwerden verursachen. Nach BERGE und WESTHUES (1969) sind als Injektionsstellen bei allen Tierarten der *M. triceps brachii*, der *M. pectoralis* und der *M. quadriceps* geeignet. Nicht geeignet sind nach ihrer Meinung die seitlichen Halsflächen, die Kruppe und die Kniekehlgegend. Dagegen empfiehlt STÖBER (1977) für die intramuskuläre Injektion beim Rind die Mitte der langen Sitzbeinmuskulatur (*M. semitendinosus* und *M. semimembranosus*), bei starker Verunreinigung oder sonstigen Veränderungen dieser Region jedoch die Glutaealmuskulatur der Kruppe. GÄNGEL (1978) schlägt beim Rind die Hinterbackenmuskulatur, den *M. triceps brachii* und den *M. quadriceps* als Injektionsorte vor. Von der Injektion in die Kruppe rät er ab. Eine sichere intramuskuläre Applikation gelang MARSHALL und PALMER (1980) durch Injektion in den Mittelpunkt der Verbindungslinie zwischen Darmbeinhöcker und Trochanter major ossis femoris, d.h. in den *M. gluteus medius*.

JAKSCH und GLAWISCHNIG (1981) empfehlen aus wirtschaftlichen Gründen, die Injektionsstellen Glutaeal- oder Schenkelmuskulatur zu verlassen und in die seitliche Halsmuskulatur zu injizieren. Auch NOUWS und VREE (1983) schlagen aus gesundheitspolitischen und ökonomischen Gründen die Injektion in die laterale Nackenmuskulatur vor. Dort seien etwaige Veränderungen bei der Fleischbeschau auch besser zu erkennen. MÖLLE (1983) diskutiert hingegen, die Injektion in die Anconaeenmuskulatur bindend vorzuschreiben, da diese Stelle bei der Schlachtung eindeutig identifizierbar und leicht entfernbar sei.

Tabelle 1 : Im Schrifttum empfohlene Lokalisationen für die
intramuskuläre Injektion beim Rind

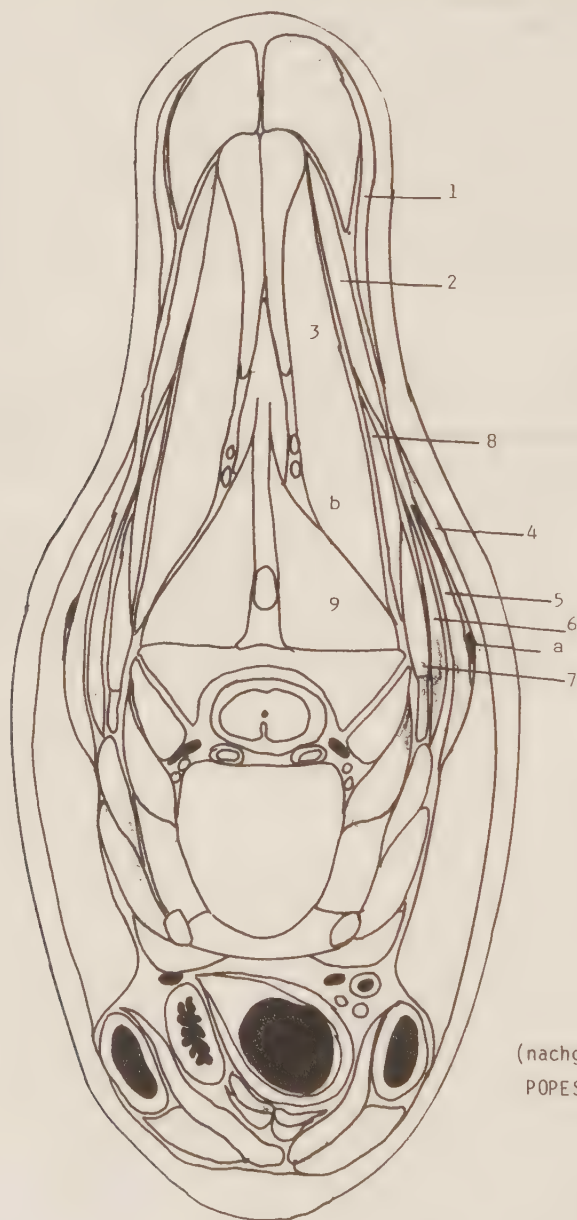
INJEKTIONSORT	LITERATURSTELLE
Seitliche Hals- muskulatur	JAKSCH und GLAWISCHNIG; NOUWS und VREE (1981) (1983)
M. pectoralis	BERGE und WESTHUES; (1969)
M. triceps	BERGE und WESTHUES; GÄNGEL; MÖLLE; (1969) (1978) (1983)
Glutaealmuskula- tur	STÖBER; MARSHALL und PALMER; (1977) (1980)
M. quadriceps	BERGE und WESTHUES; (1969)
Lange Sitzbein- muskulatur	STÖBER; GÄNGEL; (1977) (1978)

Was den Injektionsort an der seitlichen Halsmuskulatur anbe-
trifft, so sind dazu folgende Anmerkungen zu machen: Wie aus
Abbildung 1 zu ersehen ist, liegen im mittleren und oberen Drit-
tel der seitlichen Halsgegend von außen nach innen folgende Mus-
keln übereinander und nebeneinander: Pars cervicalis m. trapezii
(1), M. splenius (2), M. semispinalis capitis (3), weiter ventral
befinden sich teilweise dachziegelartig versetzt M. cleidooccipi-
talis (4), M. omotransversarius (5), M. serratus ventralis cervi-
cis (6), M. longissimus atlantis (7) und M. multifidus cervicis
(8).

Zwischen dem M. cleidooccipitalis und dem M. omotransversarius
eingebettet liegt der dorsale Zweig des N. accessorius (a) des
motorischen Astes des N. vagus. In der Tiefe zwischen M. semispi-
nalis capitis und M. multifidus cervicis verläuft der Dorsalast
des jeweiligen Cervicalnerven (b).

Die Fascia cervicalis superficialis und die Fascia cervicalis
profunda teilen sich jeweils in ein oberflächliches und ein tie-
fes Blatt und umschließen die Muskeln, wobei sie zahlreiche inter-
fasziale Zwischenräume bilden.

Abb. 1: Querschnitt durch den Hals eines Jungrindes

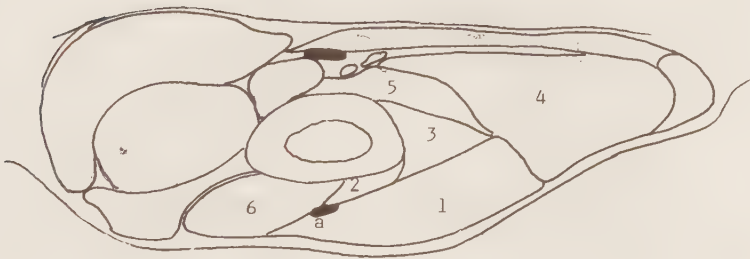


(nachgezeichnet nach
POPESKO 1979)

Bei Injektion am Oberarm ist die folgende topographische Situation zu berücksichtigen (Abb. 2): In der Mitte des Winkels der von Humerus und Scapula gebildet wird, liegen von außen nach innen: Caput laterale mi. tricipitis brachii (1), M. extensor carpi radialis (2), M. anconaeus (3), Caput longum mi. tricipitis brachii (4) und Caput mediale mi. tricipitis brachii (5).

Der N. radialis (a) verläuft in dem vom Caput laterale des M. triceps brachii, dem M. extensor carpi radialis und dem M. brachialis (6) gebildeten Zwickel.

Abb. 2: Querschnitt durch den Oberarm eines Rindes



(nachgezeichnet nach POPESKO 1979)

An der Kruppe liegen von innen nach außen übereinander (Abb. 3): Die Anteile des *M. glutaebiceps*, die dem *M. gluteus superficialis* der anderen Tierarten entsprechen (1), der *M. gluteus medius* (2), der *M. piriformis* (3) und der *M. gluteus profundus* (4).

Der *M. gluteus medius* ist relativ schwächer als bei den übrigen Haussäugetieren und weniger polsterartig vorgewölbt.

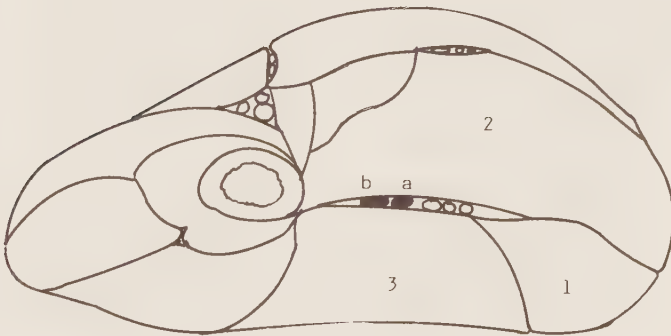
Abb. 3: Querschnitt durch die Beckenmuskulatur eines Rindes in Höhe des 4. Kreuzbeinwirbels



(nachgezeichnet nach POPESKO 1979)

An der von STÖBER (1977) genannten Injektionsstelle in der Mitte der langen Sitzbeinmuskulatur (Abb. 4) liegen nebeneinander lateral der M. semitendinosus (1) und medial der M. semimembranosus (2). Zwischen letztgenannten Muskeln und dem M. gluteobiceps (3), der sich kraniolateral anschließt, liegen locker in Fettgewebe eingebettet der N. tibialis (a) und der N. fibularis (b) sowie größere Gefäße.

Abb. 4: Querschnitt durch den Oberschenkel eines Rindes



(nachgezeichnet nach POPESKO 1979)

Die Bioverfügbarkeit von Medikamenten nach parenteraler Applikation

Die Bioverfügbarkeit eines parenteral in den Körper eines Patienten verbrachten Medikamentes hängt von zahlreichen physikalischen und biologischen Faktoren ab, die teils vom Medikament selbst, teils vom zu behandelnden Patienten ausgehen. Nach intravenöser Applikation ist ein Medikament in der Regel schnell und vollständig für den Organismus verfügbar. Erfolgte eine intramuskuläre oder eine subkutane Gabe, so bestimmt die Fähigkeit der Substanz, biologische Membranen zu passieren, deren Aufnahme in die Plasmafraktion des Blutes. Die biologische Membran wird vereinfachend als eine aus Phospholipiden bestehende Doppelschicht beschrieben. Nur lipophile, nicht ionisierte Moleküle passieren die Membran direkt durch passive Diffusion. Wasserlösliche Substanzen können die Kapillarendothelmembran nur durch deren ca. 30 Angström große "Poren" durchschreiten, die 0,1% der Oberfläche einnehmen. Je höher das Molekulargewicht einer lipidlöslichen Verbindung ist, desto schlechter diffundiert sie durch die Porenmembran. Ab einer gewissen Größe können Moleküle die Membran nicht mehr über Diffusion durchschreiten. Pinozytose und Phagozytose spielen bei der Resorption im allgemeinen eine geringe Rolle. Auf diese Art können größere Moleküle die Kapillarmembran unter Umständen noch überwinden. Kristalline Teilchen können eine entzündliche Reaktion auslösen und nach Phagozytierung durch mononukleäre und polymorphkernige Zellen ins Gefäßsystem gelangen. Der energieabhängige aktive Transport von Medikamenten beschränkt sich im wesentlichen auf das Tubulusepithel der Niere und den Plexus chorioideus. Für manche Sulfonamide und Phenylbutazone wurde ebenfalls ein aktiver Transport nachgewiesen (SCHOU 1961; BALLARD 1968; KAISER u. FISCHER 1979; MARSHALL u. PALMER 1980; ROGAN 1983). Nicht nur die Molekularstruktur eines Arzneimittels, sondern auch die Arzneiform, in der dieses vorliegt, prägen dessen Verhalten im Körper des Patienten. Die physikalisch-chemischen Eigenschaften einer injizierten Arzneimittelzubereitung beein-

flussen direkt Art und Umfang der Resorption des Wirkstoffes daraus. Unter den vielen möglichen Systemen sind in der Tiermedizin, weit mehr als in der Humanmedizin, Suspensionen und ölige Zubereitungen verbreitet. Ölige Flüssigkeiten mit hoher innerer Reibung bleiben lange an der Injektionsstelle liegen und bewirken eine ödematöse Durchtränkung des Gewebes (AMMANN 1954; BALLARD 1968). DOWRICK (1980) injizierte intramuskulär zwei ölige Antibiotikasuspensionen, die sich lediglich in ihren rheologischen Eigenschaften unterschieden. Der Serumspiegel aus der niedriger viskösen Formulierung stieg verglichen mit der zähflüssigeren Zubereitung schneller zu höheren Werten an. Die Partikelgröße der dispergierten Phase einer Suspension ist ebenfalls von Einfluß auf deren Bioverfügbarkeit (BALLARD 1968).

Auch die verwendeten Lösungsvermittler beeinflussen die Resorptionsgeschwindigkeit. So erreichte ZIV (1980) mit Oxytetracyclinpräparaten, die Polyvinylpyrrolidon als Lösungsvermittler enthielten, höhere Serumkonzentrationen im Vergleich zu Zubereitungen, die Propylenglykol enthielten. Zusätzlich bestimmen die Lösungsvermittler ganz wesentlich die rheologischen Eigenschaften einer Formulierung mit.

Von großer Bedeutung für die Resorption aus Muskel und subkutanem Gewebe ist der Kapillarisierungsgrad der betreffenden Region. Die Kapillaren stellen im wesentlichen die resorptive Oberfläche für das Medikament. Das Muskelgewebe und das subkutane Gewebe sind gut mit Kapillaren versorgt. Zusätzlich enthält die Subkutis zahlreiche Lymphgefäße; sie spielen allerdings bei der Resorption von Pharmaka eine untergeordnete Rolle. Faszien und Sehnen sind reich an Lymphgefäßen und führen nur wenig Kapillaren (BALLARD 1968; KAISER u. FISCHER 1979; MARSHALL u. PALMER 1980).

Von verschiedener Seite wird die Überlegenheit der intramuskulären gegenüber der subkutanen Applikation in Frage gestellt. Lange Zeit galt, daß die Resorption aus der Subkutis langsamer als aus dem Muskel erfolgt und niedrigere Plasmakonzentrationen ergibt (AMMANN 1954). Zahlreiche Untersucher zeigten, daß dieses "Dogma" nicht mehr uneingeschränkt haltbar ist. Auch aus der Subkutis findet eine direkte Resorption über das Kapillarsystem statt; geringe Mengen an Medikament gelangen auch über das Lymphgefäßsystem in den Kreislauf (SCHOU 1961). BERGSJO (1976) injizierte eine wässrige Penicillinzubereitung teils intramuskulär in die lange Sitzbeinmuskulatur und teils subkutan in den Triel. Nach subkutaner Applikation in den Triel hielten therapeutische Serumkonzentrationen zweimal so lange an wie nach intramuskulärer Applikation. Nur in den ersten Stunden stieg die Serumkonzentration nach intramuskulärer Applikation schneller an. Für eine ölige Ampicillinsuspension und eine wässrige Amoxycillinsuspension fanden MARSHALL und PALMER (1980) keine wesentlichen Unterschiede in der Bioverfügbarkeit nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung. MÖLLE (1983) beurteilte in Versuchen am Rind die Bioverfügbarkeit bei subkutaner Applikation am Triel am ungünstigsten, während sich zwischen der intramuskulären Injektion in M. triceps und lange Sitzbeinmuskulatur und der subkutanen Injektion am Hals keine besonderen resorptiven Unterschiede ergaben. MERCER et al. (1971) unternahmen Resorptionsversuche mit einem Benzathin-Penicillin, Procain-Penicillin und Dihydrostreptomycin enthaltenden Präparat. Eine Messung der Serumkonzentrationen dieser Antibiotika sowohl nach intramuskulärer, als auch nach subkutaner Applikation an Jungrindern ergab für beide Applikationswege zu ungefähr gleichen Zeiten nahezu gleiche Werte.

Von Bedeutung für die Resorption ist die Konzentration und das davon abhängige Volumen der intramuskulär gegebenen Injektion.

Die Penetrationsrate hängt von der Geometrie des in das Gewebe verbrachten Depots ab. Die Resorptionsfläche eines in niedriger Konzentration gegebenen Arzneimittels, das zur Erreichung einer gleichwertigen Dosis in größerem Volumen gegeben werden muß, ist größer als die eines höher konzentrierten Präparats (BALLARD 1968).

Zahlreiche Untersucher fanden eine Beziehung zwischen Verabreichungsort und Bioverfügbarkeit. Nach Injektion eines 10%igen Oxytetracyclinpräparates in die Schultermuskulatur von Kälbern erzielten NOUWS und VREE (1983) signifikant höhere Plasmakonzentrationen als nach Applikation in den M. semitendinosus. Die durch subkutane Applikation und durch Injektion in die laterale Halsgegend erreichten Plasmakonzentrationen entsprachen in etwa den über den M. semitendinosus erreichten Werten. MÜLLE (1983) injizierte beim Rind verschiedene antibakterielle Präparate intramuskulär in die Ellbogen- und Schenkelmuskulatur sowie subkutan seitlich am Hals und in den Triel. Die über die drei erstgenannten Stellen erreichten Plasmakonzentrationen wichen voneinander im wesentlichen nicht ab, während die über die Trielgegend erreichten deutlich darunter lagen. PALMER (1980) ermittelte anhand von Versuchen an Kälbern mit drei unterschiedlichen Aminopenicillinpräparaten, daß die intramuskuläre Injektion in den "Nacken" unabhängig von den physikalischen Eigenschaften der Formulierungen die höchste Bioverfügbarkeit ergab. Passend dazu fanden PETZER et al. (1984 b) bei Injektionsversuchen an Rindern mit Oxytetracyclinpräparaten, daß Ausmaß und Dauer der beobachteten Muskelläsionen in der Schenkelmuskulatur im Vergleich zu denen in der Nackenmuskulatur größer waren bzw. länger anhielten. Arzneimittelrückstände in der Muskulatur von Schlachttieren waren nach Gabe von Langzeit-Tetracyclinen im Oberschenkel länger nachweisbar als in der Nackenmuskulatur (PETZER et al. 1984 a). BERGSJO (1976) erzielte mit Injektion von Na-Benzylpenicillinen in die Schenkelmuskulatur fast doppelt so hohe Anfangskonzentrationen im Blut als mit subkutaner Injektion in der Trielgegend.

Nach letzterer waren meßbare Penicillinspiegel über 10 Stunden nachweisbar, während nach intramuskulärer Injektion meßbare Serumspiegel nur 8 Stunden lang auftraten. GROOTHUIS und WERDLER (1980) fanden bei gesunden Zwergziegen signifikant höhere Serumkonzentrationen von Ampicillin nach Injektion in die laterale Nackenmuskulatur als dies nach Injektion in den Schenkel der Fall war. In Versuchen von BOGAN et al. (1982), bei denen Schafen Levamisol subkutan in die Brust-, Nacken- und Glutaeusregion injiziert wurde, entsprachen die nachfolgend gemessenen Plasmakonzentrationen einander im wesentlichen.

Bewegung und Training erhöhen die Flußrate von Blut und Lymphe im Gewebe und damit auch die Resorptionsrate dort deponierter Medikamente. Der schnelle Abtransport der resorbierten Arzneimittelsubstanzen sorgt für einen stets hohen Konzentrationsgradienten vom Gewebe zum Plasma (BALLARD 1968; MARSHALL u. PALMER 1980). GROOTHUIS und WERDLER (1980) konnten mittels Coliendotoxin-induzierten Fiebers und Schüttelfrostes bei Zwergziegen die Resorptionsverhältnisse für Ampicillin dahingehend verändern, daß nun die Resorption aus der Schenkelmuskulatur diejenige aus der Nackenmuskulatur übertraf. Für gesunde Ziegen fanden sie umgekehrte Verhältnisse. Dies erklärten sie mit dem gegenüber der relativ bewegungslosen Halsmuskulatur vermehrten Blut- und Lymphstrom in dem in fibrillären Kontraktionen befindlichen Schenkelmuskel. Weiter vermuten sie einen "Massageeffekt" im zitternden Muskel, der durch Verteilung des Medikamentes mit zur Vergrößerung der Resorptionsfläche beiträgt. Weit verbreitet ist in der Praxis die Gepflogenheit, vor allem nach subkutaner Injektion, kurz massierend über die Injektionsstelle zu streichen.

Wünschenswert für die antimikrobielle Therapie sind langanhaltende therapeutische Blutspiegel des entsprechenden Wirkstoffes. Daher gibt es zahlreiche Versuche, die Resorption eines Medikamentes aus der Injektionsstelle zu verzögern und so einen Depoteffekt zu erreichen.

Durch die Verwendung verschiedener, höher visköser organischer Lösungsvermittler wie Glycerin, Baumwollsaatöl oder Polyäthylenglykol kann eine langsame Resorption der betreffenden Formulierungen erreicht werden (GREENBLATT u. KOCH-WESER 1976). Zur Erreichung eines Depoteffektes kann die Resorption aus intramuskulären und subkutanen Injektionsdepots durch die Verwendung relativ schwerlöslicher Salze oder von Formulierungen mit wasserunlöslichen, öligen Lösungsvermittlern verlangsamt werden. Schwerlösliche Salze wie Procain- oder Benzathin-Penicillin setzen die Penicillinfraktion verzögert frei, wodurch länger anhaltende Serumspiegel zu erzielen sind (BOGAN 1983). Neuere Untersuchungen führen den Depoteffekt mancher, höher konzentrierter Tetracyclinpräparate auf deren gewebereizende Wirkung zurück. Aus dem geschädigten Gewebe soll das Medikament verzögert freigesetzt werden (NOUWS 1984). Eine Nekrose, die sowohl die Muskulatur als auch das Gefäßbindegewebssystem betrifft, verhindert ein Herausreten der injizierten (schädigenden) Lösung. Das nekrotische Gewebe bildet gewissermaßen einen Speicher für die Injektionslösung (LÖW et al. 1971).

Verschiedene Medikamente und Hormone, systemisch und lokal angewendet, sind in der Lage, die Resorptionsrate subkutan oder intramuskulär injizierter Medikamente zu verändern. Angriffspunkte sind der periphere Blutfluß und die Grundsubstanz des Bindegewebes. Schon früh wurde Adrenalin in Verbindung mit Lokalanaesthetika als sogenannter "Sperrkörper" eingesetzt. Aufgrund der so bewirkten Konstriktion der Endstrombahn verbleiben die Lokalanaesthetika länger am Injektionsort und entfalten dort ihre Wirkung. Im Gegensatz dazu erhöht Hyaluronidase durch Depolymerisation der Hyaluronsäure die Permeabilität des Bindegewebes. Ein zusammen mit Hyaluronidase injiziertes Medikament dringt in ein größeres Gebiet des Gewebes ein, wodurch die Resorptionsfläche und damit die Resorptionsrate sich erhöht. Östrogene wiederum senken die Resorptionsrate etwas über eine Vermehrung der Hyaluronsäure.

Glukokortikoide erhöhen die Resorptionsrate eventuell aufgrund ihrer entzündungshemmenden und ödemmindernden Eigenschaften. Antihistaminika blockieren die Antwort der Gefäße auf Histamin- und 5-OH-Tryptaminausschüttung und verbessern so möglicherweise die Resorption eines Medikamentes (SCHOU 1961; BALLARD 1968; DOWRICK 1980).

Örtliche Gewebeschäden durch das Instrumentarium bei intramuskulärer Injektion

Moderne Einweginstrumente halfen das Auftreten von Injektionsschäden erheblich zu vermindern. Stumpfe, rostige Kanülen und besonders solche mit Haken an der Spitze führen zu einer vermehrten Traumatisierung des Gewebes und begünstigen das Angehen von Infektionen (AMMANN 1954; BERGE u. WESTHUES 1969; GÄNGEL 1978). Ein zu kurzer, scharfer Schliff sowie ein weites Lumen der Injektionskanüle begünstigen die Ausstanzung und Verschleppung von Hautpartikeln (ALTER 1939). Der Übergang vom Kanülenkonus zur Nadel ist besonderen Belastungen bei der Injektion ausgesetzt. Infolge Durchrostens oder eines Materialfehlers kann es zum Abbrechen der Kanüle kommen. Begünstigend wirken starke Abwehrbewegungen des Patienten (BAUMANN 1954; GABKA 1977). Eine abgebrochene Nadel muß schnellstens aus dem Gewebe entfernt werden. Lokale Infektionen nach einer Injektion sind, entgegen der weitverbreiteten Meinung, relativ seltene Ereignisse (FRITZSCHE 1945). In Frage kommen die exogene bzw. primäre und die endogene bzw. sekundäre Infektion. Eine besonders gefürchtete, meist letal verlaufende, Injektionskomplikation ist die Infektion mit Anaerobiern. An Haut und Haaren von Rindern finden sich neben Eitererregern auch regelmäßig Sporen von Rauschbrand und Pararauschbrandenerregern (ENGLERT 1975). In der Regel vermag der Organismus die sicherlich häufig eindringenden Keime unschädlich zu machen (AMMANN 1954). Begünstigend für das Angehen von (Anaerobier)Infektionen wirkt nach JUNGMICHEL (1938) das Darniederliegen der Abwehrkräfte im Ver-

lauf einer schweren Krankheit. Zirkulationsstörungen, z.B. in Form eines Hämatoms oder nach Injektion vasokonstriktorischer Substanzen, schaffen günstige Bedingungen für ins Gewebe verbrachte Keime (HABS 1938; ZELLER 1958). Durch gewebereizende Medikamente oder durch wiederholte Injektionen vorgeschädigtes Muskelgewebe bietet einen "locus minoris resistentiae" gegenüber exogener oder endogener Keimbesiedelung (HABS 1938; GOLDBAHN 1948; BAUMANN 1954; ZELLER 1958; ROEMMELE 1961). Deshalb ist bei mehrfacher intramuskulärer Behandlung stets die Applikationsstelle zu wechseln (GABKA 1977; DIRKSEN 1981). Der sogenannte "Spritzenabszeß" ist beim Rind eine eher seltene Komplikation. GEYER (1982) fand unter 109 beobachteten Injektionsschäden nur fünfmal abszeßähnliche Veränderungen im betroffenen Muskel.

Örtliche Gewebsschäden durch die injizierte Flüssigkeit bei intramuskulärer Injektion antibiotikahaltiger Präparate

In früheren Jahren wurden örtliche Gewebsschäden nach Injektion antibiotikahaltiger Präparate meist als besondere, unglückliche Ereignisse angesehen und es wurde sogar über Einzelfälle berichtet. GÜBEL (1951) beschreibt z.B. einen Fall von Haut- und Muskelnekrosen bei einem Pferd nach subkutaner Injektion des Sulfoamidpräparates Baludon®. In neuerer und jüngster Zeit befaßten sich zahlreiche Untersucher systematisch mit der Frage nach der Reaktion des ortsständigen Gewebes auf das injizierte Arzneimitteldepot. Sowohl der Wirkstoff und dessen Konzentration im Präparat, als auch die bei der Formulierung verwendeten Excipientien beeinflussen diesen Vorgang.

Bei experimenteller Injektion von penicillinhaltigen Präparaten wurden bei Schweinen und Kühen bei Verwendung von Natrium-, Kalium- und/oder Procain-Penicillin in Wasser keine oder nur geringe Reaktionen (in Form von Blutungen) im Muskel gefunden.

Nach Applikation der Benethamin- oder Benzathinsalze von Benzylpenicillin und Penethamathydriodid traten bei Schweinen kleine nekrotische Bezirke an der Injektionsstelle auf. Streptomycin in Wasser verursachte bei Schweinen keine wesentlichen Muskelschäden, ebenso Streptomycin mit Procainpenicillin in Wasser bei Kühen und Schweinen (RASMUSSEN u. HØGH 1971; SVENDSEN 1972; RASMUSSEN 1980). In einer Studie an Ratten beobachteten PAGET und McSCOTT (1957) Muskelnekrosen nach Verabreichung von K-Penicillin. Ein Procain-Benzyl-Penicillin Präparat verursachte bei Schweinen unter experimentellen Bedingungen kleinere, unklar begrenzte Muskelnekrosen (MARTINEAU et al. 1980). GEYER (1982) fand nach Injektion von Procain-Penicillin-G durchweg deutliche Muskelschäden in Form von blutig-nekrotischem Gewebe. Eine 10%ige Ampicillinsuspension verursachte hingegen nur relativ wenig gravierende Veränderungen wie blutig-feuchte Durchtränkung.

Chloramphenicol wurde von zahlreichen Autoren an verschiedenen Spezies durchweg als relativ gewebeschädlich eingestuft. EIKMEIER (1973) meldete aseptische Nekrosen bei neugeborenen Welpen nach Injektion von Chloramphenicol. Auch systematische Untersuchungen bei verschiedenen Spezies ergaben teilweise lokale Unverträglichkeitsreaktionen. MARTINEAU et al. (1980) fanden für das Schwein bei Injektion eines 10%igen Chloramphenicolpräparates nekrotische Veränderungen in Form graubraun mißfarbenen Gewebes, umgeben von einer fibrösen Kapsel. Ähnliche Befunde fanden LADAGE et al. (1980) bei vergleichenden Untersuchungen an Ratten und Rindern sowie GARBADE (1981) für das Pferd. GEYER (1982) hingegen beobachtete nach Injektion einer 20%igen Chloramphenicolsuspension nur sehr geringe Gewebsschädigungen. HANSON (1961) injizierte Kaninchen Chloramphenicol und Chloramphenicolsuccinat sowohl subkutan als auch intramuskulär. Beide Präparate verursachten im Muskel Nekrosen mit Blutungen und Arzneimittelresten, subkutan wurden Blutungen und Arzneimittelreste beobachtet.

KIENEL (1973) applizierte ein Chloramphenicolpräparat in den M. quadriceps von Ratten. In der 20%igen Konzentration verursachte es ausgedehntere Muskelveränderungen als in der 10%igen.

Sehr reichhaltig ist die Literatur über lokale Muskelschäden nach Injektion von Tetracyclinen (TC). Aus der Humanmedizin kamen Berichte über Schmerzen an der Injektionsstelle, Muskelnekrosen und entzündliche Veränderungen. Diese Beobachtungen wurden im Tierexperiment überprüft. Kaninchen reagieren auf Injektion von Tetracyclinen mit schwarzbraun mißfarbenen, von einer hyperämischen Zone umgebenen Muskelnekrosen (HANSON 1961). Auch in der Tiermedizin wurde man frühzeitig auf derartige Nebenwirkungen aufmerksam (KÜHLER 1963). Besonders gut untersucht sind die Reaktionen, die von den in der Tiermedizin häufig angewendeten Langzeitformulierungen ausgehen. Fanden HOFMANN und SCHULZ (1982) keine Hinweise auf lokale Unverträglichkeitsreaktionen nach intramuskulärer Verabreichung des Langzeitpräparates Terramycin LA[®] (200 mg Oxytetracyclin in 1 ml), so beobachteten andere Autoren in systematischen Untersuchungen gerade bei Applikation von solchen höher konzentrierten Oxytetracyclinpräparaten besonders gravierende Veränderungen an der Injektionsstelle. GEYER (1982) fand nach Injektion des 20%igen Oxytetracyclinpräparates Terramycin LA[®] erhebliche Muskelnekrosen bei Kaninchen und Kälbern. Bei geschlachteten Kälbern fand NOUWS (1982) 11 Tage nach Applikation von Terramycin LA an der Injektionsstelle gelbgrün verfärbtes nekrotisches Gewebe umgeben von einer haemorrhagischen Zone. Beim Schwein wurden von demselben Autor nach Injektion von sieben verschiedenen 20%igen TC-Präparaten in unterschiedlicher Formulierung durchweg als "steriler Abszeß" beschriebene Veränderungen registriert. Dabei übertrafen die Veränderungen diejenigen, die bei drei gleichzeitig getesteten 10%igen TC-Präparaten zu beobachten waren, an Grad und Ausmaß (NOUWS 1984). PETZER et al. (1984 a) unternahmen einen ähnlichen Versuch mit erwachsenen Rindern. Sechs TC-Langzeitpräparate (15-20%ig) und fünf TC-Kurzzeitpräparate (12-20%ig) wurden eingesetzt.

Die Mehrheit der Injektionsstellen zeigte Muskelläsionen mäßigen bis sehr schweren Ausmaßes. Bei Schlachtrindern traten nach Applikation zweier 20%iger Präparate (Terramycin LA®, Liquamycin LA®) ebenfalls nekrotische Muskelveränderungen auf (PETZER et al. 1984 b). Auch Tetracyclinpräparate niedrigerer Konzentration verursachen Veränderungen im Muskel, die je nach Formulierung in Grad und Ausmaß variieren. Teils wurden nur Haemorrhagien oder Farbabweichungen, teils jedoch schwere nekrotische Veränderungen im Gewebe beobachtet (IMMELMANN et al. 1978; LADAGE et al. 1980; RASMUSSEN 1980; MARTINEAU et al. 1980; GARBADE 1981; GEYER 1982; NOUWS 1982; PETZER et al. 1984 a; NOUWS 1984).

Schon früh wurde über lokale Nebenwirkungen von sulfonamidhaltigen Präparaten berichtet. ARNETH (1942) meldete 5 Fälle von kegelförmiger Gewebsnekrose nach intramuskulärer Einspritzung des Präparates Eubasinum® (Sulfapyridin) bei Frauen. VIVELL und HENNEWIG (1963) fiel auf, daß Sulfonamid- und Chininpräparate bei Injektionskomplikationen beim Menschen besonders oft vertreten waren. Sechs Tage nach Injektion von Präparaten, die Sulfadiazin, Sulfadimidin, Sulfadoxin, Sulfamethizol, Sulfapyrazol und/oder Trimethoprim beinhalten, wurden bei Rindern und Schweinen unterschiedlich ausgedehnte nekrotische, von einer haemorrhagischen Zone umgebene Muskelbezirke beobachtet. Reste stark ausgeprägter Muskelnekrosen waren nach 30 Tagen als Narbengewebe zu erkennen (RASMUSSEN u. HOGH 1971; RASMUSSEN u. LADEFOGED 1974; RASMUSSEN u. SVENDSEN 1976). Auch GEYER (1982) beobachtete kleinere Muskelnekrosen bei Kälbern und Kaninchen nach Injektion von Borgal® (Sulfadoxin und Trimethoprim). Schweine zeigten auf Injektion von Duoprim® (Trimethoprim, Sulfadoxin) nach drei Tagen noch Haemorrhagie und Blutfülle und nach 21 Tagen fibröse Knötchen (MARTINEAU et al. 1980). Nach Applikation von Duoprim 24%® (Trimethoprim/Sulfathiazol) traten in der Muskulatur von Pferden mißfarbene Verhärtungen auf (GARBADE 1981).

AMANN (1962) zeigte im Tierversuch, daß die basischen Antibiotika Streptomycin, Dihydrostreptomycin und Kanamycin endogenes Histon freisetzen. An der Rattenpfote traten dabei deutliche Ödeme auf. Beim Menschen wurden nach Injektion dieser Präparate häufig Parästhesien beobachtet. Auf Injektion von Tylosin und tylosin-haltigen Präparaten waren bei Schweinen, Rindern und Kaninchen erhebliche nekrotische Muskelveränderungen festzustellen (SVENDSEN 1972; GEYER 1982).

Nur wenige Aussagen liegen bisher über die lokale Reizwirkung von komplex zusammengesetzten Mischpräparaten vor. Diese Präparate enthalten meist mehrere Antibiotika oder Chemotherapeutika, zum Teil in Kombination mit Glukokortikoiden, Lokalanaesthetika und Vitaminen. GEYER (1982) untersuchte u.a. die lokalen Auswirkungen von vier derartigen Zubereitungen. Dabei verursachten drei dieser Präparate besonders ausgedehnte Nekrosen. Diese vier Präparate enthielten alle zusätzlich zur antibakteriellen Komponente Prednisolonacetat. Offenbar zum Zweck der örtlichen Schmerzlinderung an der Injektionsstelle dem Medikament beigefügte Lokalanaesthetika können unter Umständen selbst Muskelschäden verursachen. BRUN (1959) untersuchte verschiedene Lokalanaesthetika an Kaninchen und Mäusen auf ihre lokale Verträglichkeit. Dabei verursachte Xylocain® bei Kaninchen und Mäusen ausgedehnte entzündliche und nekrotische Veränderungen im Muskel. BENOIT und BELT (1970) fanden nach subkutaner Injektion des Lokalanaesthetikums Bupivacain schon nach 15 Minuten eine oberflächliche Zerstörung der Muskulatur; die Regeneration war erst nach 2 Wochen abgeschlossen.

Neben den Wirkstoffen selbst werden teilweise auch Lösungsvermittler, Hilfsstoffe und Zusätze für die lokal schädliche Wirkung der betreffenden Arzneimittelzubereitung allein- oder mitverantwortlich gemacht. CARPENTER und SHAFFER (1952) untersuchten die Lösungsvermittler Polyäthylenglykol (300) und Propylenglykol auf ihre Tauglichkeit als Vehikel für die intramuskuläre Injektion.

Dabei fanden sie bei Ratten ischämische Nekrosen; sie verschwanden im Laufe von 14 Tagen. KÖHLER (1963) vermutete einen Synergismus des Tetracyclins und des Mineralöls in einem Präparat, das Muskelnekrosen bei Schweinen verursacht hatte. Das Mineralöl allein verursachte jedoch keine derartigen Veränderungen. Formalglycerin (33 und 50%ig) und Propylenglykol verursachten bei Schweinen ausgeprägte, teils sehr ausgedehnte Muskelnekrosen (RASMUSSEN u. SVENDSEN 1976). Oxytetracyclinpräparate (10-12,5%ig), die Propylenglykol als Lösungsvermittler enthielten, riefen in der Muskulatur von Schweinen gut demarkierte Muskelnekrosen hervor. Nicht so ein Präparat, das Polyvinylpyrrolidon als Lösungsvermittler enthielt (IMMELMANN et al. 1978). RASMUSSEN UND LADEFOGED (1974) prüften, ob die Zugabe von Polyvinylpyrrolidon zum Injektionspräparat einen hemmenden Einfluß auf die Entwicklung von Injektionsschäden hat. Bei Injektion eines Tetracyclinpräparates (10%ig) mit Polyvinylpyrrolidon (PVP) war nach 14 Tagen ein etwas geringeres Ausmaß der Nekrosen im Vergleich zu den Veränderungen nach Applikation eines 5%igen Präparates ohne Polyvinylpyrrolidon zu beobachten. Bei Kombination von PVP mit Sulfadimidin (0,2g/ml) war kein positiver Einfluß zu erkennen. Bei Versuchen mit 10 Oxytetracyclinpräparaten an Schweinen hing die Entwicklung von Muskelschäden von der Konzentration des Wirkstoffes im Präparat ab (10 oder 20%ig) und war unabhängig vom jeweiligen Lösungsvermittler (NOUWS 1984). Wasser oder physiologische Kochsalzlösung verursachten dagegen bei intramuskulärer Verabreichung keine schwerwiegenden Veränderungen im Muskel (RASMUSSEN u. SVENDSEN 1976; LADAGE et al. 1980; u.v.a.). BEHRENS et al. (1975) untersuchten die Trägersubstanzen Erdnußöl-DAB 7, Sojabohnenöl-steril plus 2% Konservans und Sojabohnenöl-steril ohne Konservans auf ihre lokale Verträglichkeit beim Schaf. Keine der Substanzen verursachte dabei nach intramuskulärer Injektion lokale Reaktionen. KIENEL (1973) beschreibt eine ganz erhebliche Verbesserung der lokalen Verträglichkeit eines Benzathin-Penicillin Injektionspräparates durch Änderung der Zubereitungsform. STEINESS et al. (1978) beobachteten nach

Injektion von Digoxin in Propylenglykol ausgedehnte Muskelnekrosen. Das Lösungsmittel alleine injiziert verursachte wesentlich kleinere, aber ebenfalls nekrotisierende Muskelveränderungen.

Der Einfluß des Applikationsortes auf die Entwicklung örtlicher Gewebeschäden bei intramuskulärer Injektion

Einige Untersucher fanden nach Injektion gewebereizender Medikamente Zusammenhänge zwischen Grad und Ausdehnung einer lokalen Irritation im Muskel und dem Applikationsort. Bei Pferden beobachtete GARBADE (1981) nach Injektion antibakterieller Präparate in die seitliche Halsmuskulatur meist eine geringere Ausdehnung der veränderten Gebiete als an anderen Applikationsstellen. NOUWS und VREE (1983) fanden nach Applikation eines 10%igen Oxytetracyclinpräparates harte druckempfindliche Schwellungen in der Hinterbacke, nach intramuskulärer Applikation desselben Präparates in die seitliche Halsmuskulatur oder in die Schultermuskulatur waren derartige Umfangsvermehrungen nicht festzustellen. PETZER et al. (1984a,b) injizierten Rindern Oxytetracyclinpräparate unterschiedlicher Konzentration in die seitliche Halsmuskulatur und in die Oberschenkelmuskulatur. Sie fanden dabei, daß die Veränderungen in der seitlichen Halsmuskulatur zwar in ähnlicher Form auftraten, jedoch geringeren Grades und von kürzerer Dauer waren, als diejenigen in der Schenkelmuskulatur. GEYER (1982) fand bei seinen Untersuchungen an verendeten oder getötenen Kälbern und Jungrindern zahlreiche, teils massive, injektionsbedingte Muskelschäden. Sie bestanden vor allem in Nekrosen und Haemorrhagien und vereinzelt auch in Abszessen. Er konnte dabei keine Beziehung zwischen der Reaktionsart und bestimmten Muskelgruppen erkennen. LADAGE et al. (1980) injizierten u.a. auch antibakterielle Präparate wie Chloramphenicol und Oxytetracyclin in die seitliche Halsmuskulatur von Rindern. Dabei traten zum Teil stark blutige, nekrotische Muskelveränderungen auf, die sich oft entlang der Faszien zwischen den Muskeln flächenhaft

ausbreiteten. Wegen der zahlreichen intermuskulären Faszienräume am Hals, mit welchen sich die Gefahr der Versackung des injizierten Medikamentes oder von Entzündungsprodukten verbindet, halten auch AMMANN (1954) und EIKMEIER (1976) die Halsmuskulatur nicht für Injektionen geeignet.

Örtliche Gewebeschäden durch Fehler beim Injektionsvorgang

Nach STÖBER und DIRKSEN (1983) können durch unsachgemäße Verabreichung eines Arzneimittels Schäden entstehen, die immer wieder auch Gegenstand gerichtlicher Auseinandersetzungen werden. Unsaubere intramuskuläre Injektionen, insbesondere mit gefäßverengenden Substanzen, können zu lokalen Infektionen in Form einer Phlegmone oder gar Gasphlegmone, einer Gangrän oder eines Abszesses führen. Die Schädigung von Muskeln oder Nerven, vor allem des Nervus tibialis, führt zu Lahmheiten und Funktionsausfällen. DIRKSEN (1981) zeigt den Fall eines Kalbes, das infolge nackenbandnaher Injektion an Bewegungsstörungen litt, die auf Kompression des Rückenmarks schließen ließen. Die genaue Kenntnis der anatomischen Verhältnisse ist - wie für jeden chirurgischen Eingriff - so auch für eine Injektion Voraussetzung.

Endo- und paraneurale Injektionen sind vor allem in der Humanmedizin gefürchtete Komplikationen. Direkte mechanische Schädigungen der Nerven bei der Injektion oder das Übergreifen einer Entzündung, die durch gewebereizende Medikamente verursacht wurde, auf benachbarte Nerven führen nicht selten zu irreparablen Lähmungen. Die oft geforderte tiefe intramuskuläre Injektion steigert zusätzlich das Risiko einer Nervenläsion (MARSHALL u. PALMER 1980). Schon lange versucht man in der Humanmedizin durch exaktes Ansprechen der Injektionsstellen und Standardisierung der Injektionstechnik, solche Ereignisse zu vermeiden (von HOCHSTETTER 1954; BAUMANN 1954; MONNICH 1958; GABKA 1977; MOLLER-VAHL u. SCHLIACK 1985).

Wurde bei der intramuskulären Injektion ein Gefäß getroffen und der Aspirationsversuch unterlassen, erfolgt eine ungewollte intravasale Applikation. In die Venen gelangende ölige Medikamente können zu eventuell tödlich verlaufenden Fettembolien führen (MONNICH 1958). PERRET (1962, 1963) beschreibt mehrere Fälle von Armamputationen, die nach versehentlicher intraarterieller Injektion von Kurznarkotika nötig wurden. Bei positivem Aspirationsversuch genügt es nicht, nur die Nadel etwas zurückzuziehen, da intramuskuläre Arzneimitteldepots sich schnell ausbreiten und das korrodierte Gefäß weiter schädigen können (GABKA 1977).

Zu schnelles Einspritzen ("im Schuß") von Medikamenten kann zu Gefäß- und Gewebszerreißungen führen und Hämatome verursachen, die wiederum die Entstehung von Abszessen und Nekrosen begünstigen (ALTER 1939). Ähnlich wirken sich zu große Injektionsvolumina aus. Gemäß STÖBER (1977) soll man bei Kälbern 5-10 ml, bei Jungtieren 10-15 ml und bei erwachsenen Rindern 20-30 ml pro Injektionsstelle nicht überschreiten. Auch JAKSCH und GLAWISCHNIG (1981) empfehlen, nicht mehr als 20 ml pro Injektionsstelle zu injizieren.

Besonders schädlich, zumal wenn gewebereizende Substanzen verwendet werden, wirken sich wiederholte Injektionen an der gleichen Stelle aus. Bei Menschen injizierte BARANY (1932) verschiedene Salzlösungen. Erfolgt die Applikationen innerhalb weniger Tage an der gleichen Stelle, waren anschließend im Vergleich zu der ersten Injektionsstelle ungleich heftigere Reaktionen zu finden. HANSON (1961) fand nach wiederholten Antibiotikainjektionen erhebliche Veränderungen an benachbarten Nerven wie Vakuolenbildung in den Myelinscheiden bis hin zur Unterbrechung des Axonzyklinders. GARBADE (1981) untersuchte am Pferd verschiedene antibakterielle Präparate auf ihre lokale Verträglichkeit. In allen Fällen wurden dabei nach mehrmaliger Injektion eines Präparates am selben Ort stärkere Schäden als nach einmaliger Applikation nachgewiesen.

Auch Präparate, die nach einmaliger Injektion geringe Schäden hervorriefen, führten bei mehreren aufeinanderfolgenden Injektionen zu erheblichen Veränderungen. DIRKSEN (1981) weist auf die Notwendigkeit hin, bei wiederholten intramuskulären Injektionen den Applikationsort zu wechseln. Sofern Jungtiere über längere Zeit zu behandeln sind, kann es dann allerdings schwierig werden, noch eine geeignete Stelle zu finden.



Abb. 5: Kalb mit kombinierter Lähmung des N. tibialis und N. fibularis nach wiederholten Injektionen in die lange Sitzbeinmuskulatur (männl., Deutsche Schwarzbunte).

Erkrankungen, welche die Entstehung von Injektionsschäden begünstigen

Vor jeder Injektion bleibt abzuwägen, ob der Zustand des Patienten eine intramuskuläre oder subkutane Arzneimittelapplikation indiziert erscheinen läßt. Die Resorption eines Medikamentes aus einem intramuskulären Depot setzt einen funktionierenden Kreislauf voraus. Daher ist eine intramuskuläre oder subkutane Injektion bei darniederliegendem Kreislauf kontraindiziert. Bei Wiederherstellung normaler Kreislaufverhältnisse, nach evtl. wiederholten "wirkungslosen" Injektionen, könnte es zu Überdosierung oder gar Intoxikation kommen. Ebenso ist die intramuskuläre Injektion bei Blutungsneigung (spontan oder nach Aufnahme von Antikoagulantien) wegen der möglichen Entstehung ausgedehnter Hämatome kontraindiziert (GABKA 1977; KAISER u. FISCHER 1979). Von Injektionen in gelähmte oder entzündliche bzw. degenerativ veränderte Muskelgebiete, z.B. nach Neuritis, Myositis oder generalisierter Muskelatrophie ist abzusehen (KAISER u. FISCHER 1979). Bakteriämische Allgemeininfektionen können die Absiedelung der zirkulierenden Keime in einem durch Injektion vorgeschädigten Muskelbezirk bedingen und dort eine klinisch manifeste Infektion auslösen (FRITZSCHE 1945; GOLDBAHN 1948; ZELLER 1958). EIKMEIER (1976) beobachtete bei an Druse erkrankten Pferden das Entstehen von Druseabszessen im Bereich von Injektionsstellen.

Verlauf und Behandlung von Injektionsschäden

Entstand durch das Anstechen eines größeren Gefäßes ein Hämatom an der Injektionsstelle, ist von einer frühzeitigen Punktion oder Spaltung abzusehen, da das geschädigte Gewebe gegenüber Infektionen besonders empfindlich ist. Auch besteht anfänglich die Gefahr von Nachblutungen. Während der ersten beiden Tage können kühlend wirkende Medikamente schmerzlindernd sein.

Nach 1-2 Wochen kommen lokal hyperämisierende Maßnahmen zur Anwendung. Eine eventuelle Spaltung sollte nicht vor der 6.-8. Woche erfolgen (GABKA 1977; ROSENBERGER u. GRÜNDER 1978).

Spritzenabszesse können dem Tier während der Reifung beträchtliche Schmerzen bereiten und je nach Lage auch zu Funktionsbeeinträchtigungen führen. Die Reifung des Abszesses wird durch hyperämisierend wirkende Medikamente gefördert. Erst wenn eindeutig Fluktuation nachweisbar ist, wird der Abszeß an der tiefsten Stelle gespalten und die Abszeßhöhle in geeigneter Weise drainiert (MÖLLER 1975).

Verblieb eine Kanüle nach Abbrechen im Muskelgewebe, wird diese mittels einer Klemme oder Pinzette entfernt. Ist der Kanülenrest nicht mehr zu erfassen, soll ein Drücken oder Pressen unterbleiben. Die Injektionsstelle wird markiert und bis zur chirurgischen Intervention ruhiggestellt. Eventuell sind Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen anzufertigen (GOLDHAHN 1948; GABKA 1977).

Wie schon erwähnt können durch endo- oder paraneurale Injektion speziell von gewebereizenden Medikamenten Nervenläsionen entstehen. Je nach Lokalisation und Grad der Schädigung besteht eine vorsichtige bis ungünstige Prognose. Das betreffende Tier ist auf weicher Einstreu zu halten und unphysiologisch gehaltene Gliedmaßenenden sind durch einen Verband vor sekundären Schäden zu schützen. Massagen, hyperämisierende Maßnahmen und Gaben von Vitamin B₁ können unterstützend wirken (GREENOUGH et al. 1981).

Nekrosen in der Muskulatur werden in der Regel über ein Granulationsgewebe von der Peripherie her in Narbengewebe umgebaut. Diese Reparation nimmt zum Teil sehr lange Zeit in Anspruch (HÄNICHEN et al. 1984).

Je nach Lokalisation können im Zuge der Narbenretraktion Störungen der Funktion entstehen. Eine konservative Behandlungsmöglichkeit besteht im allgemeinen nicht. Die chirurgische Intervention trüge das große Risiko erneuter Narbenbildung bei zusätzlichem Gewebsverlust mit sich. Eher selten wird eine derartige Schädigung bakteriell infiziert und entwickelt sich zum Abszeß (EIKMEIER 1973; GABKA 1977; GEYER 1982; HÄNICHEN et al. 1984). Bei unvollständiger Schädigung, d.h. bei intaktgebliebenem Bindegewebe und nicht unterbrochener Gefäßversorgung erfolgt unter Umständen eine schnelle Regeneration. Muskelknospen sprossen aus und füllen die nach Phagozytose des nekrotischen Materials entstandenen Vakanzen (BENOIT u. BELT 1970). Zur Erfassung von Muskelschäden am lebenden Tier steht mit der Creatinkinase (CK) ein brauchbarer labordiagnostischer Parameter zur Verfügung. Die Creatinkinase besteht aus drei Isoenzymen. Können Schäden am Gehirn und am Herzmuskel ausgeschlossen werden, läßt eine erhöhte Aktivität dieses Enzyms auf eine Schädigung der Skelettmuskulatur schließen (GLOOR et al. 1977; STEINESS et al. 1978). Auf die Injektion von Rolitetetracyclin und Oxytetracyclin erfolgte beim Menschen nach intramuskulärer Applikation ein Anstieg der CK-Werte im Serum. Die intramuskuläre Injektion von physiologischer Kochsalzlösung oder die intravenöse Gabe der Tetracycline hatten kein vermehrtes Auftreten des Enzyms im Serum zur Folge (KARK u. BOCCHI 1975). Auch Medikamente wie Chlorpromazin, Diazepam, Benzotamin, Pethidin, Lidocain und Digoxin ließen in Versuchen nach intramuskulärer Applikation die Aktivität der CK im Serum der Probanden ansteigen. Bei nachfolgenden Sektionen stieß man auf nekrotisch veränderte Injektionsstellen (WARNOCK u. ELLMANN 1969; MELTZER et al. 1970; STEINESS et al. 1977; GLOOR et al. 1977).

Die Bedeutung lokaler Muskelschädigungen für das Tier

Die zum Teil ganz erheblichen Schädigungen der Muskulatur nach Injektion gewisser Arzneimittelzubereitungen beeinflussen das Wohlbefinden des betroffenen Tieres. Teilweise treten schon mit der Injektion Schmerzen auf. So beobachtete GARBADE (1981) bei Pferden Unruhe und Schmerzäußerungen, wenn sie ein 48%iges Sulfonamid/Trimethoprim Präparat (Vetoprim[®] 48%) injizierte. Ziegen reagierten auf Injektion von Terramycin LA[®] (Oxytetracyclin 20%ig) mit Schreien, Flehmen und Niederlegen (HOFMANN u. SCHULZ 1982). Im Verlauf der Entwicklung von Muskelschäden treten zum Teil klinische Symptome wie vermehrte Wärme, Schwellung und Empfindlichkeit auf. PETZER et al. (1984 a) beobachteten bei Rindern bis zu 22 Tage nach Injektion von 15-20%igen Tetracyclinpräparaten schmerzhafte Schwellungen. NOUWS (1982) registrierte Schwellungen und Ödeme bis zu 16 Tagen nach Applikation eines 20%igen Tetracyclinpräparates (Terramycin LA[®]). GEYER (1982) konnte bei seinen Versuchen mit Kaninchen nach Injektion zweier Mischpräparate und eines 20%igen Tetracyclinpräparates Verhärtungen im Muskel über 30 Tage lang palpieren. Besonders negativ wirken sich Injektionen mit wenig gewebsverträglichen Mitteln in bereits vorgeschädigte Muskeln aus. GARBADE (1981) beobachtete bei wiederholten Injektionen von Vetoprim[®] 48% in dieselbe Injektionsstelle verhärtete und druckempfindliche Gewebeverdickungen. Liegen die Muskelveränderungen in der Nähe wichtiger Strukturen, so können daraus in der Folge funktionelle Störungen entstehen. DIRKSEN (1981) dokumentiert den Fall eines Kalbes, das infolge intramuskulärer Injektion an Bewegungsstörungen in Form des Zervikalsyndroms litt. Die Schwellung komprimierte das Rückenmark.

Die wirtschaftliche Bedeutung lokaler Muskelschädigungen

BETHCKE (1982) untersuchte am Schlachthof München 482 Kälber, die aus irgendwelchen Gründen beanstandet wurden (minderwertig, bedingt tauglich), beim Zerlegen für den Freibankverkauf gezielt auf das Vorliegen von Injektionsschäden. Dabei wurden bei 68,2 % der Tiere injektionsbedingte Muskelnekrosen und Abszesse gefunden. In einer Erhebung von GEYER (1982) an verendeten, zu sezierenden Kälbern wiesen ca. 40% der Tiere Schädigungen der Muskulatur auf; mehr als die Hälfte der Tiere war an mehreren Stellen betroffen. Die Läsionen waren mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Injektionen hervorgerufen worden (GEYER 1982).

Nach § 34, Abs. 9, Ausführungsbestimmung A über die Untersuchung und gesundheitspolizeiliche Behandlung der Schlachttiere und des Fleisches bei Schlachtungen im Inland vom 3. Februar 1978, sind "örtliche Veränderungen des Fleisches, die durch Anwendung oder Aufnahme von Stoffen mit pharmakologischer Wirkung sowie von deren Trägern verursacht sein können", als untauglich zum Genuß für den Menschen anzusehen. Die Entdeckung derartiger Veränderungen bei der Fleischschau bereitet allerdings Schwierigkeiten. PETZER et al. (1984 b) haben bei der normalen Schlachtkörperbeschau nur in einem Fall von vierzig tatsächlich vorhandene injektionsbedingte Muskelveränderungen entdeckt. Weiter erschwert wird die Auffindung durch die Empfehlung mancher Hersteller, derartige reizende Medikamente "tief intramuskulär" zu injizieren. BERGSJÖ (1976) fordert daher eine Standardisierung der Injektionsstelle, die deren Identifizierung und Entfernung beim Schlachtvorgang erlaubt. Er schlägt zu diesem Zweck das subkutane Gewebe der Trielgegend vor. Auch MÖLLE (1983) sieht eine Lösungsmöglichkeit darin, die Injektionsstelle bindend vorzuschreiben. Sie schlägt dafür die Anconaeenmuskulatur vor, da diese bei der Schlachtung eindeutig identifizierbar und leicht entfernbar wäre. Dagegen halten NOUWS und VREE (1983) die seitliche Halsmuskulatur für geeigneter, bei der Fleischschau untersucht und gegebenenfalls entfernt zu werden.

Als weiteres Argument für die Wahl der seitlichen Halsmuskulatur als Injektionsstelle führen die Autoren den geringen ökonomischen Wert der betreffenden Fleischteile an. Ähnlich argumentieren auch JAKSCH und GLAWISCHNIG (1981). Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die zeigen, daß an Injektionsstellen mit Muskelschäden für längere Zeit erhöhte Rückstandswerte der Arzneimittel zu erwarten sind. NOUWS (1984) fand das Ausmaß der Irritation, verursacht durch 20%ige Oxytetracyclinpräparate, positiv korreliert mit dem Arzneimittelrückstand an der Injektionsstelle. Nach Injektion von solchen Langzeit-Tetracyclinen ließen sich noch 7 Wochen danach mittels UV-Licht und mikrobiologischer Methoden Rückstände nachweisen (PETZER et al. 1984 b). Elf Tage nach Applikation von Terramycin LA® war das Arzneimittel noch in einem Anteil bis zu 1,5% der Ausgangsmenge in der nekrotisch veränderten Injektionsstelle zu finden (NOUWS 1982). IMMELMANN et al. (1978) schlugen vor, mit Tetracyclinen vorbehandelte Tiere, die für den menschlichen Verzehr bestimmt sind, erst nach 30 Tagen zu schlachten, da Schäden im Muskelgewebe über einen beträchtlichen Zeitraum nachweisbar waren. MERCER et al. (1971) fanden bei Jungrindern noch 30-45 Tage nach intramuskulärer Injektion eines Präparates das Benzathin-Penicillin, Procain-Penicillin und Dihydrostreptomycin enthielt, Arzneimittelrückstände an der Injektionsstelle.

Der Fleischindustrie entstehen durch das Verwerfen von Injektionsstellen oder gar ganzer Schlachtkörper wirtschaftliche Verluste. Eventuell verwendete Teile mit Arzneimittelresten können dadurch zu technologischen Problemen führen, daß sie beispielsweise die Fermentationsprozesse verschiedener Fleischprodukte stören. Nicht zuletzt verursachen starke Gewebsirritationen dem betroffenen Tier Schmerzen und können so zu verdeckten finanziellen Verlusten durch mangelhafte Gewichtszunahme oder Rückgang der Milchleistung führen (NOUWS 1984).

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Material und Methoden

Erhebungen an Sektionsmaterial

In den Monaten April bis Juli 1985 wurden aus dem Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie der Tierärztlichen Fakultät der Universität München und dem der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheitswesen für Südbayern in Oberschleißheim 36 bzw. 86 Kälber und Jungrinder systematisch an den üblichen Injektionsstellen auf Gewebeschäden untersucht. Die meisten der Tiere gehörten der Rasse Deutsches Fleckvieh an, nur wenige Probanden der Rasse Deutsches Braunvieh oder Deutsche Schwarzbunte. Die überwiegende Anzahl der Tiere war entweder an Durchfall oder an enzootischer Bronchopneumonie erkrankt gewesen und daran verendet oder deshalb getötet worden. Von daher konnte angenommen werden, daß ein antibiotischer Behandlungsversuch unternommen worden war. Die an diesen Tieren ermittelten offensichtlich injektionsbedingten Muskelläsionen wurden makroskopisch beurteilt und mittels einer Schublehre vermessen.

Experimentelle Untersuchungen an Kälbern

Bei 16 Kälbern und Jungrindern, die aus verschiedenen Gründen antibakteriell behandelt werden mußten und später zur Sektion kamen (Patientengut der II. Medizinischen Tierklinik der Universität München), wurde je eines von 6 handelsüblichen, in der Kälberpraxis benützten, antibakteriellen Präparaten intramuskulär injiziert; die Präparate werden im Anschluß noch näher beschrieben. Die Intervalle zwischen Injektion und Sektion lagen zwischen 10 Stunden und 30 Tagen. Pro Tier wurde immer nur ein Präparat getestet, um die gegenseitige Beeinflussung auszuschließen. Die Dosis pro Injektionsstelle lag niemals über, meist unterhalb der

empfohlenen Richtdosis. Das Volumen pro Injektionsstelle überschritt in keinem Fall 10 ml.

Zwei Tieren wurde jeweils an zwei Stellen physiologische Kochsalzlösung zur Kontrolle injiziert.

Als Injektionsstellen wurden in der Praxis wenig gebräuchliche Muskelpartien, wie der M. quadriceps und die Kruppe bevorzugt, um Verfälschungen zu vermeiden. Wenige Injektionen erfolgten in den M. triceps, den M. longissimus dorsi und die lange Sitzbeinmuskulatur. An der Injektionsstelle wurden die Haare auf fünf mal fünf Zentimeter geschoren. Mit einem mit 70%igem Äthanol getränkten Zellstofftupfer wurde die Stelle vor der Injektion abgerieben und mit Jodtinktur besprüht. Nach einer Einwirkzeit von 2 Minuten wurde mit sterilen Einweginstrumenten injiziert. Die Einstichtiefe der Kanüle (1,4 x 40 mm) wurde mit einer sterilen Plastikhülse auf ca. dreieinhalb Zentimeter begrenzt. Nach negativem Ausfall der Aspirationsprobe wurde das Medikament langsam eingespritzt.

Schmerzäußerungen bei der Injektion wurden beachtet, waren wegen des Zustandes der Patienten jedoch teilweise schwierig zu beurteilen. Ebenso wurden die Injektionsstellen während der Versuchsdauer täglich palpiert und besichtigt. Bei der Sektion wurden die herauspräparierten Injektionsstellen makroskopisch beurteilt und photographiert. Ihre Ausdehnung in Länge, Breite und Tiefe wurde mittels einer Schublehre an der jeweils weitesten Stelle gemessen. Ein repräsentatives Gewebestück wurde möglichst am Übergang vom veränderten zum unveränderten Gewebe entnommen und in 1:7 verdünnter Formollösung asserviert. Nach einigen Tagen wurde das fixierte Muskelstück in Paraffin eingebettet und davon wurden 4 ca. 5µ dicke Schnitte angefertigt. Davon wurden 2 mit Hämalaun-Eosin gefärbt, einer nach Masson-Trichrom zur besseren Darstellung kollagener Fasern, und ein Schnitt verblieb für etwaige Sonderfärbungen unbehandelt. Die gefärbten Schnitte wurden mikroskopisch beurteilt und verglichen sowie größtenteils photographiert.

Experimentelle Untersuchungen an Kaninchen

Jedes der 6 an den Kälbern verwendeten Präparate wurde in einer Langzeituntersuchung an jeweils 2 Kaninchen getestet. Die Kaninchen waren männliche Kreuzungstiere der Rassen Graue Wiener und Groß-Silber-Schwarz und wogen zwischen 2,7 und 3,5 kg.

Jedem Tier wurde 30, 16, 8 und 4 Tage vor der Sektion jeweils die gleiche Dosis (empfohlene Richtdosis) desselben Präparates injiziert. Sechs Tage vor der Sektion wurde an einer Stelle die entsprechende Dosis physiologische Kochsalzlösung als Kontrolle verabreicht.

Injektionsorte waren der M. triceps und der M. quadriceps, die sich präparatorisch gut darstellen lassen. Die Kontrollinjektion erfolgte in die lange Sitzbeinmuskulatur. Die Injektionsstelle wurde geschoren, mit Alkohol abgerieben und nach 2 minütiger Einwirkung von Jodtinktur wurde mit sterilem Einweginstrumentarium injiziert.

Die Kanüle (0,65 x 30 mm) wurde mittels einer aufgesteckten Plastikhülse daran gehindert, tiefer als 12 - 15 mm in den Muskel einzudringen.

Benützte Injektionspräparate

1. Bisolvomycin-Boehringer-Ingelheim

(BGA-Reg.-Nr. 89765)

zur intramuskulären Injektion

1 ml enthält: Bromhexinhydrochlorid 3 mg

Oxytetracyclinhydrochlorid 50 mg

Lidocain 20 mg

Richtdosis Kälber: 5 - 10 ml/50 kg KGW

Wartezeit: Eßbares Gewebe 10 Tage

2. Erytrolon-Dr. Kolb (BGA-Reg.-Nr. 88535)

wäßrige Lösung zur tief intramuskulären Injektion

1 ml enthält: 100 mg Chloramphenicol

58,8 mg Erythromycinaethylsuccinat

2,5 mg Prednisolon-21-acetat

10,0 mg Lidocainhydrochlorid

0,04 ml Dimethylsulfoxid

Richtdosis: 1 - 2 ml/10 kg KGW

Wartezeit: Tierkörper 12 Tage

Injektionsstelle 21 Tage

3. Gentovet-TAD (Zul.-Nr. 1357.00 00)

wäßrige Lösung zur intramuskulären Injektion

1 ml enthält: 85,0 mg Gentamycinsulfat

1,8 mg p-Hydroxybenzoesäuremethylester

0,2 mg p-Hydroxybenzoesäurepropylester

3,2 mg Natriumdisulfit

Richtdosis: Kalb: 4 ml/50 kg KGW

Wartezeit: Injektionsstelle und Niere 45 Tage

Restlicher Tierkörper 7 Tage

4. Terramycin LA-Pfizer (Zul.Nr. 1129 00 00)
zur tief intramuskulären Injektion
1 ml enthält: 215,7 mg Oxytetracyclin-Dihydrat
entsprechend 200 mg Oxytetracyclin
Richtdosis: 1 ml/10 kg KGW
Wartezeit: Eßbares Gewebe: 21 Tage
5. Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon Injektionslösung-
CP-Pharma Burgdorf (BGA-Reg.-Nr. 88806)
zur intramuskulären Injektion.
1 ml enthält: 200 mg Chloramphenicol
66,125 mg Tylosintartrat
5,5 mg Prednisolon-21-acetat
4 mg Lidocainhydrochlorid
Richtdosis: Kalb 3-7 ml/ 50 kg KGW
Wartezeit: Injektionsstelle 21 Tage
Restlicher Tier-
körper 10 Tage
6. Vetoprim 24%-Wellcome (BGA-Reg.-Nr. 89455)
Die Injektion soll tief intramuskulär oder langsam intravenös
erfolgen.
1 ml enthält: 40,0 mg Trimethoprim
100,0 mg Sulfadimidin
100,0 mg Sulfathiazol
Richtdosis: 1 ml je 10 - 15 kg KGW
Wartezeit: Eßbares Gewebe: 10 Tage

ERGEBNISSE

Ergebnisse der Erhebungen am Sektionsmaterial (Spontanbefunde)

Bei 122 Tieren wurden bei der Sektion die gängigen Injektionsstellen auf injektionsbedingte Muskelschäden untersucht. Dabei konnten bei 82 Tieren Läsionen im Muskel beobachtet werden, die aller Wahrscheinlichkeit nach von Injektionen herrührten. Dies entspricht einem Prozentsatz von 67,2 % der sezierten Tiere. Insgesamt wurden 146 veränderte Muskelstellen gefunden. Davon lagen die meisten Injektionsschäden, nämlich 69, im Bereich der seitlichen Halsmuskulatur. Nächsthäufige Fundorte waren die lange Sitzbeinmuskulatur mit 40 und der M. triceps mit 37 betroffenen Gewebestellen. In der Kruppenmuskulatur wurden nur 3 derartige positive Befunde erhoben.

Mehr als die Hälfte der Tiere, nämlich 43, litten an mehr als einem geschädigten Muskelbezirk. So wurde 30 mal ein Befund an 2 Stellen erhoben, 10 mal an 3 Stellen. Dreimal zeigte ein Tier 4 veränderte Muskelbereiche und in einem Fall waren sogar 5 Lokalisationen betroffen.

In der Ausdehnung variierten die Muskelschäden stark. Oft wurden 8-10 cm in der Längenausdehnung überschritten; in einem extremen Fall war in der Halsmuskulatur eine gut handflächengroße Muskelnekrose zu sehen.

Bis auf wenige Stellen mit feucht blutiger Durchtränkung und geringer Neigung zum Gewebsuntergang, zeigten die Veränderungen ein ziemlich einheitliches Bild. Es herrschte teils blasses, teils braun verfärbtes, trockenes, meist derbes Gewebe vor, das von der Umgebung gut abgesetzt war. Gelegentlich waren Hämatome in die Veränderung einbezogen.

In 54 Fällen, das entspricht 37% der geschädigten Bezirke, waren eindeutig Arzneimittelresiduen festzustellen. Meist gaben sie sich in Form süßlich riechender, oft öligler Flüssigkeiten zu

erkennen. Gelegentlich wurden auch weißliche schmierige Massen im veränderten Muskel gefunden.

Am häufigsten, nämlich 34 mal, waren die Medikamentenreste in der seitlichen Halsmuskulatur anzutreffen. Im Halsbereich lagen in den intermuskulären Faszienräumen oft ausgedehnte, mit Medikamentenflüssigkeit gefüllte Lakunen verborgen. Es folgten in der Häufigkeit die Schenkelmuskulatur, wo 9 mal und der M. triceps, wo 7 mal derartige Befunde zu erheben waren. Zwei der drei veränderten Bezirke in der Kruppenmuskulatur wiesen ebenfalls Arzneimittelrückstände auf.



Abb. 6: Ausgedehnte Nekrosen in der langen Sitzbeinmuskulatur eines Kalbes; teilweise intermuskulär



Abb. 7: Teilweise intrafaszial gelagerte Nekrose in der seitlichen Halsmuskulatur eines Kalbes



Abb. 8: Injektionsbedingter Abszeß in der langen Sitzbeinmuskulatur eines Kalbes

Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen an Kälbern

Ergebnisse der klinischen Untersuchung der Injektionsstellen:

Wegen des teilweise gestörten Allgemeinbefindens der im Versuch befindlichen Kälber war es nicht immer möglich, klinische Symptome an der Injektionsstelle, wie z.B. die Druckempfindlichkeit, sicher zu beurteilen. An exponierten Injektionsstellen, z.B. der langen Sitzbeinmuskulatur, waren Symptome wie Schwellung und vermehrte Wärme jedoch auch bei Tieren mit gestörtem Allgemeinbefinden zuverlässig zu ermitteln.

Im Gefolge der B i s o l v o m y c i n[®]-Applikation waren keine klinischen Symptome an der Injektionsstelle zu erkennen. Schmerzäußerungen während und nach der Injektion traten nicht auf.

Nach Injektion des Präparates G e n t o v e t[®] waren ebenfalls keine Befunde wie Druckempfindlichkeit, Schwellung oder vermehrte Wärme an der Injektionsstelle zu erheben.

Ein Kalb reagierte auf die Injektion von E r y t r o l o n[®] schon während der Injektion mit Abwehrbewegungen und zeigte auch danach deutliche Schmerzäußerungen in Form von Aufziehen der betroffenen Gliedmaße. Einige Tage lang waren an den Orten der Applikation vermehrte Wärme, eine leichte, derbweiche Schwellung und deutliche Druckempfindlichkeit zu registrieren.

Zum Teil zeigten die Versuchstiere auf Applikation von T e r r a m y c i n L A[®] deutliche Schmerzäußerungen wie Aufziehen der Gliedmaße, in die injiziert worden war. In nahezu allen Fällen, besonders an den anatomisch exponierten Injektionsstellen M. triceps und lange Sitzbeinmuskulatur, waren 3 - 4 Tage lang derbweiche, heiße, sehr druckempfindliche Schwellungen zu palpieren.

Im weiteren klangen die Schwellungen ab, und in der Muskulatur waren derbe, knotige Verhärtungen bis zu 10 Tage lang festzustellen. Leichte Druckempfindlichkeit war nach Injektion von Tylosin - Chloramphenicol - Prednisolon Injektionslösung das Hauptsymptom an der Injektionsstelle. Auffällig war an einigen Applikationsorten ein subkutan über dem betroffenen Muskel palpierbares "Schneeballknirschen".

Nach Verabreichung von Vetoprim 24%® reagierten die behandelten Tiere an der Injektionsstelle über einige Tage vermehrt druckempfindlich. Schwellungen waren nicht zu beobachten.

Nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung traten bei beiden so behandelten Tieren keine klinischen Symptome an den Injektionsstellen auf.

Pathologisch-anatomische und histologische Befunde

Bereits 10 Stunden nach Injektion von *B i s o l v o m y c i n*[®] war die Muskulatur im Bereich der Injektionsstelle deutlich verändert. Gut von der Umgebung abgesetzt, teilweise von einem schmalen blutigen Saum umgeben, war hellbraun verfärbtes, stellenweise aufgefasert erscheinendes Gewebe zu erkennen. Von der Schnittstelle tropfte wenig süßlich riechende Flüssigkeit ab, die als Arzneimittelrest angesprochen wurde.

Einen Tag nach Injektion war der Zusammenhalt der betroffenen Muskelpartie in Form wellenförmiger Auffaserung, die ein Klaffen der Schnittfläche bewirkte, gestört. Teilweise stark blutige Gewebspartien umgaben das dunkelbraune, trockene Gewebe. Die nekrotischen Muskelanteile beherrschten noch 10 Tage nach Injektion das Bild. Teilweise zwischen die Muskelbäuche geratenes Medikament war noch 10 Tage nach Injektion in beachtlicher Menge auszumachen. Ab dem 7. Tag waren Anzeichen von narbig-bindegewebiger Organisation erkennbar. Die Veränderungen hatten eine ziemlich einheitliche mittlere Ausdehnung.

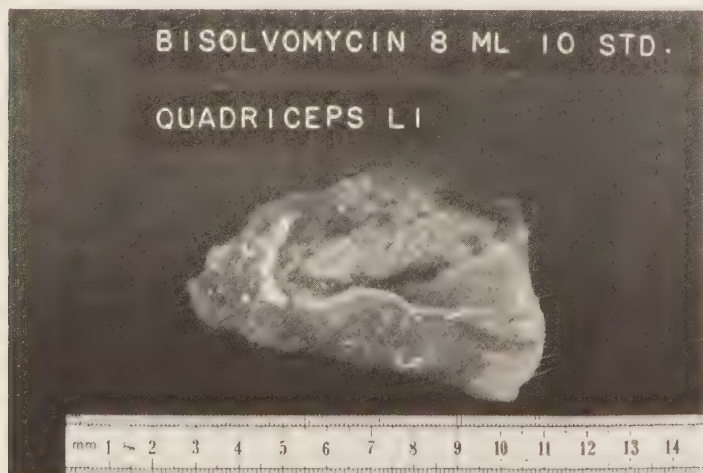


Abb. 9: Frische Muskelnekrose mit haemorrhagischem Randsaum
10 Stunden nach Bisolvomycin[®]-Injektion, Kalb 10

Zehn Stunden nach Applikation von B i s o l v o m y c i n® erstreckten sich im histologischen Bild reiche plasmatische Ergüsse entlang der Interstitien und drängten damit die Muskelfasern aus dem Verband. Nur vereinzelt waren Granulozyten zu beobachten. Einen Tag nach Injektion tauchten zahlreiche Granulozyten im Injektionsgebiet auf. Große Anteile der Muskelfasern waren dabei nekrotisch verändert; sie faserten der Länge nach auf, zeigten teilweise geschlängelte Formen und Vakuolenbildungen unter Verlust der Querstreifung. Später traten Makrophagen und Fibroblasten an die Stelle der polymorphkernigen Zellen, und 10 Tage nach Verabreichung des Präparates herrschten Fibroblasten vor. In einem Fall hatte Fettgewebe stellenweise den Platz der nekrotischen Muskelfasern eingenommen.

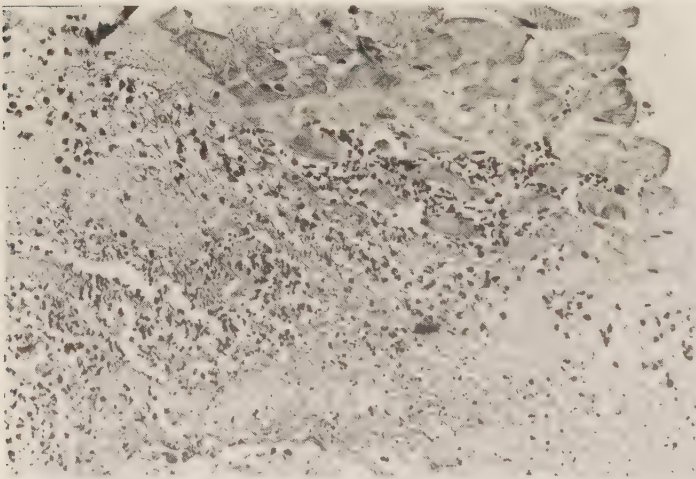


Abb.10: Frische Muskelnekrose mit vorwiegend granulozytärer Reaktion, 10 Stunden nach Bisolvomycin®-Injektion, Kalb 10

Tabelle 2 : Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen
nach experimenteller Applikation von Bisolvomycin® bei Kälbern

Kalb Nr.	10	10	4	4	15	15	15
Inj.Ort	M. quadr.	M. quadr.	M. quadr.	M. quadr.	Sitzbein- musk.	Sitzbein musk.	Kruppe
Dosis	8 ml	8 ml	4 ml	4 ml	8 ml	8 ml	8 ml
Intervall	10 Std.	10 Std.	1 Tag	1 Tag	7 Tage	9 Tage	10 Tage
Ausdehnung d. ges. Veränderung (in cm)	7x2,5x2	6x2x2	5x2x1	5x1x1	6x2x2	7x1,5x1,5	10x4x0,5
Blutung	+	+	+	++	(+)	+	-
Ödem	++	+	-	+	(+)	+	++
Nekrose	++	++	++	+	++	++	+
Arzneimittel- reste	+	+	-	-	(+)	+	+
Narbenbildung	-	-	-	-	+	+	(+)
Bemerkung							teilw. zw. den Muskelbäuchen
(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt	

Tabelle 3 : Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kälbern nach intramuskulärer Applikation von Bisolvomycin®

Kalb Nr.	10	10	4	4	15	15	15	15
Inj.Ort	M.quadr.	M.quadr.	M.quadr.	M.quadr.	Sitzbein- musk.	Sitzbein- musk.	Kruppe	Kruppe
Dosis	8 ml	8 ml	4 ml	4 ml	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml
Intervall	10 Std.	10 Std.	1 Tag	1 Tag	7 Tage	9 Tage	10 Tage	10 Tage
Plasmaerguß	+++	+++	++	++	+	(+)	-	-
Blutung	+	+	+	++	+	+	-	-
Nekrose	(+)	(+)	++	+	++	++	+	+
Granulozyten	+	-	+++	+++	++	(+)	-	-
Makrophagen	-	-	-	-	++	+	+	+
Lymphozyten	-	-	-	-	+	+	(+)	+
FK-Riesenzellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibroblasten	-	-	-	-	+	++	++	++
Kapillaren	-	-	-	-	(+)	++	+	++
Muskelregen.	-	-	-	-	-	-	-	-
(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt		

Hauptbefund nach Injektion von E r y t r o l o n[®] war die Gewebse- nekrose, die zum Teil eine große Ausdehnung (11,0 x 2,5 x 2,0 cm) erreichte. Das von der Konsistenz derbe Gewebe war trocken und hell bis dunkelbraun verfärbt. Teilweise wurden infolge der Auf- faserung der Gewebetextur klaffende Zusammenhangstrennungen sichtbar. In den ersten Tagen wurden teils beträchtliche Blutun- gen und geringe Ödembildungen an allen Injektionsstellen gefun- den.

Nach 10 Tagen zeigte sich eine geringe bindegewebige Organisation in Gestalt eines hellen, derb speckigen Randsaumes. Nach wie vor war jedoch die Nekrose auch nach 10 Tagen der Hauptbefund an der Injektionsstelle.

Bei kurzen Intervallen nach Injektion von Erytrolon[®] ließ sich das makroskopische Bild der blutig feuchten Durchtränkung des nekro- tischen Gewebes auch anhand des histologischen Präparates bestä- tigen. Nach 2 - 3 Tagen beherrschten das Bild ausgedehnte blutige plasmatische Ergüsse. Die Muskelfasern hatten teilweise ihre Querstreifung verloren und wurden von dem Exsudat aus dem Verband gedrängt. In zwei Fällen war noch 9 Tage bzw. 10 Tage nach Appli- kation ein ausgeprägter interstitieller blutiger, plasmatischer Erguß nachzuweisen. Makrophagen und Fibroblasten in großer Zahl hielten sich 7 Tage nach Injektion in etwa die Waage, wobei noch reichlich geschädigte Muskelfasern auszumachen waren. 10 Tage nach Injektion herrschte ein kapillarreiches Granulationsgewebe vor, das die Zone des Gewebsunterganges in sich einschloß.

Tabelle 4 : Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen nach experimenteller Applikation von Erytrolon® bei Kälbern

Kalb Nr.	6	6	6	6	6	14	14	14	14	14
Inj. Ort	M. long. dorsi	M. long. dorsi	M. long. dorsi	M. quadr.	M. quadr.	Sitzbein- musk.	Sitzbein- musk.	Kruppe	Kruppe	Kruppe
Dosis	5 ml	6 ml	6 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Intervall	1 Tag	2 Tage	2 Tage	3 Tage	3 Tage	7 Tage	9 Tage	10 Tage	10 Tage	10 Tage
Ausdehnung d. ges. Ver. änderung (in cm)	8x2x2	5x2x1	10x2x1	6x5x3	7x5x2	10x2x3	11x2,5x2	15x8x1	9x4x2	
Blutung	++	+	+	+	-	-	+	-	+	
Ödem	+	(+)	(+)	+	+	-	(+)	+	+	
Nekrose	+++	++	++	++	++	+++	++	+++	++	
Arzneimittelreste	-	-	-	(+)	-	-	-	+	+	
Narbenbildung	-	-	-	-	-	(+)	+	-	+	
Bemerkung				Fibrin	viel Fibrin			zw. Faszien		
(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt				

Tabelle 5 : Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kälbern nach intramuskulärer Applikation von Erytrolon®

Kalb Nr.	6	6	6	6	6	6	6	14	14	14	14
Inj. Ort	M. long. dorsi	M. long. dorsi	M. long. dorsi	M. long. dorsi	M. quadr.	M. quadr.	Sitzbein- musk.	Sitzbein- musk.	Kruppe	Kruppe	Kruppe
Dosis	1 ml	6 ml	6 ml	6 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml	10 ml
Intervall	1 Tag	2 Tage	2 Tage	2 Tage	3 Tage	3 Tage	7 Tage	9 Tage	10 Tage	10 Tage	10 Tage
Plasma-erguß	++	+++	+++	+++	+	++	+	++	-	++	++
Blutung	+++	+++	+++	+++	+	++	-	++	-	++	++
Nekrose	++	++	++	++	+++	++	++	++	+	+	+
Granulozyten	++	+++	+++	+++	+++	++	-	-	-	-	-
Makrophagen	(+)	-	+	+	++	++	++	+	+	(+)	(+)
Lymphozyten	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-
FK-Riesenz.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Fibroblasten	-	-	-	-	+	+	++	+	+++	++	++
Kapillaren	-	-	-	-	-	-	+	+	++	+	+
Muskelregen.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bemerkung										opt. leere Räume	
(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt					

Nach Injektion von G e n t o v e t[®] waren in mittelgradiger Ausdehnung Veränderungen in Form tiefroter, blutig-feuchter Gewebedurchtränkung oder mäßiger Hyperämie zu beobachten. Nur in 2 Fällen traten leichte bzw. andeutungsweise vorhandene nekrotische Veränderungen einzelner Muskelfaserbündel in Form hellbraun mißfarbener Gewebsanteile auf. Insgesamt gesehen war die Schädwirkung dieses Medikamentes auf den Muskel vergleichsweise gering.



Abb.11: Hyperämie und blutige Gewebedurchtränkung
1 Tag nach Applikation von Gentovet[®], Kalb 8

Im histologischen Präparat waren einen Tag nach Injektion von G e n t o v e t[®] überwiegend Blutungen zu beobachten, die sich entlang der Interstitien ausbreiteten. Relativ gering war dabei die polymorphkernige Zellreaktion. Sechs bis acht Tage später waren örtlich sehr begrenzte nekrotisch veränderte, von Makrophagen und Fibroblasten umlagerte Muskelbezirke zu sehen. Nach wie vor waren Blutungen und plasmatische Ergüsse auszumachen. Das mikroskopische Bild bestätigte den Eindruck von der mäßigen Schädigung des Präparates am Applikationsort.

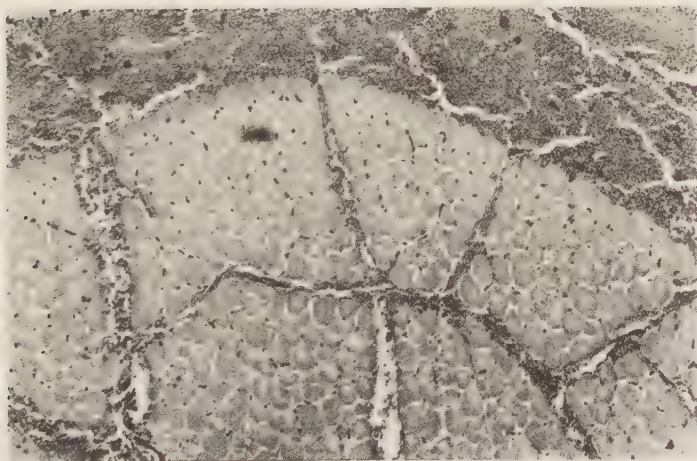


Abb.12: Blutige Ergüsse entlang der Muskelinterstitien
1 Tag nach Injektion von Gentovet[®], Kalb 8

Tabelle 6 : Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen
nach experimenteller Applikation von Gentovet® bei Kälbern

Kalb Nr.	8	8	8	8	9	9	9	9
Inj. Ort	M. quadr.	M. quadr.	Kruppe	Kruppe	Kruppe	Kruppe	M. quadr.	M. quadr.
Dosis.	8 ml	8 ml	6 ml	6 ml	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml
Intervall	1 Tag	1 Tag	1 Tag	1 Tag	6 Tage	7 Tage	8 Tage	8 Tage
Ausdehnung der ges. Veränderung (in cm)	4x1,5x1	3x1x1	4x2x1	3x1,5x1	2,5x2x0,5	2x1,5x0,5	3,5x1x0,5	3x1,5x0,5
Blutung	++	++	++	++	+	(+)	+	+
Ödem	-	-	-	-	-	-	-	-
Nekrose	-	-	-	-	(+)	-	+	(+)
Arzneimittel- reste	-	-	-	-	-	-	-	-
Narbenbildung	-	-	-	-	-	-	-	-
(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt		

Tabelle 7 : Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kälbern nach intramuskulärer Applikation von Gentovec®

Kalb Nr.	8	8	8	8	8	9	9	9	9
Inj.Ort	M.quadr.	M.quadr.	Kruppe	Kruppe	Kruppe	Kruppe	Kruppe	M.quadr.	M.quadr.
Dosis	8 ml	8 ml	6 ml	6 ml	6 ml	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml
Intervall	1 Tag	1 Tag	1 Tag	1 Tag	1 Tag	6 Tage	7 Tage	8 Tage	8 Tage
Plasmaerguß	-	-	-	-	-	-	+	++	+
Blutung	++	++	++	++	++	+	+	++	++
Nekrose	(+)	(+)	(+)	-	(+)	(+)	(+)	+	+
Granulozyten	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Makrophagen	-	-	-	-	-	++	++	+++	+++
Lymphozyten	-	-	-	-	-	-	-	-	-
FK-Riesenz.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibroblasten	-	-	-	-	-	+	+	++	+
Kapillaren	-	-	-	-	-	+	+	+	+
Muskelregen.	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bemerkung	Blutung entlang der Interstitien, teilweise die Muskelfasern aus dem Verband drängend.								
(+)	andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt		

Nach Injektion von T e r r a m y c i n L A[®] traten in der Regel mittelgradig bis stark ausgedehnte (14,0 x 7,0 x 3,0 cm), geschädigte Muskelbezirke auf. Die Muskelnekrose stellte den Hauptbefund dar. Teilweise waren geringgradige Blutungen zu beobachten. Bis zum 4. Tag nach der Injektion waren die nekrotischen Muskelbezirke auffallend gelb verändert. Der veränderte Muskelbezirk und dessen Umgebung erschienen sehr feucht, und teilweise waren umschriebene subkutane sulzige Ödeme über der Injektionsstelle auszumachen. Am 12. Tag war deutlich ein narbiger Umbau zu erkennen, der an der Peripherie des geschädigten Bezirkes seinen Beginn nahm. Das umschlossene nekrotische Gewebe war dabei braungrünlich mißfarben. Dreißig Tage nach Injektion war noch ein im Umfang verminderter speckig-narbiger Bezirk zu sehen mit geringen andeutungsweise nekrotischen Anteilen.

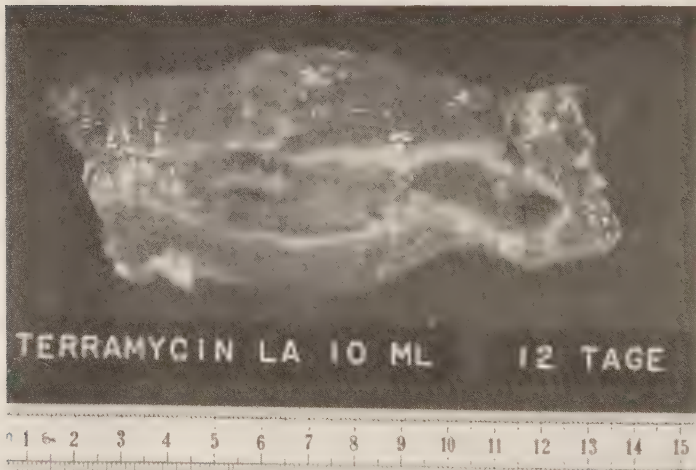


Abb.13: Muskelnekrose 12 Tage nach Applikation von Terramycin LA[®] in Organisation begriffen, Kalb 12

Plasmaergüsse, wolkiges, fädiges Material, darin Granulozyten in reicher Anzahl, kennzeichneten das mikroskopische Bild 2 Tage nach Injektion von Terramycin LA®. Diese umfangreichen Ergüsse erstreckten sich größtenteils entlang der Interstitien und ließen diese straßenartig verbreitert erscheinen. Besonders deutlich wurde die vorwiegend interstitielle Ansiedelung der Reaktion nach 10 Tagen. In der Übersicht erkannte man ein grob-maschiges Netz neugebildeten Bindegewebes, hell-eosinophile, teilweise hyalin degenerierte Muskelfaserreste in seinen Maschen einschließend. Zahllose Fibroblasten und Kapillaren drangen in den verbreiterten Interstitien bis in das Zentrum der Nekrosezone vor. Ein sehr zellarmes Narbengewebe und nur wenige veränderte Muskelfasern in der Umgebung zeugten von der 30 Tage zurückliegenden Injektion.

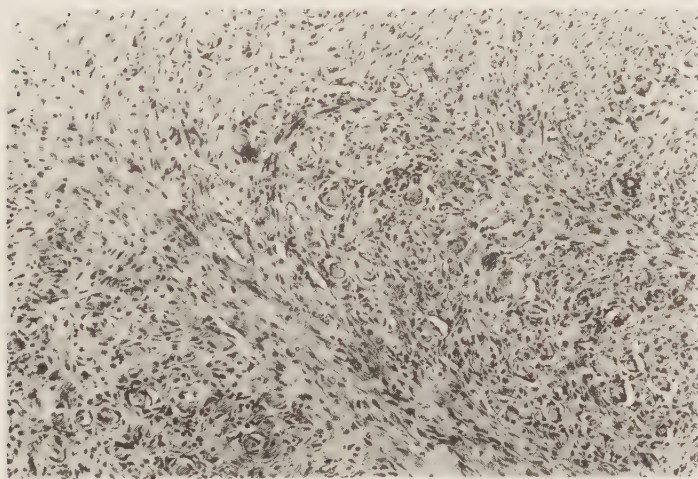


Abb. 14: Starke Bindegewebsreaktion mit zahlreichen Fibroblasten 12 Tage nach Injektion von Terramycin LA®, Kalb 12

Tabelle 8 : Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen
nach experimenteller Applikation von Terramycin LA® bei Kälbern

Kalb Nr.	3	3	1	1	12	12	1	1
Inj. Ort	M. quadr.	M. quadr.	M. quadr.	M. quadr.	Kruppe	Sitzbein- musk.	M. triceps	M. triceps
Dosis	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml	10 ml	10 ml	5 ml	5 ml
Intervall	2 Tage	2 Tage	4 Tage	8 Tage	10 Tage	12 Tage	16 Tage	30 Tage
Ausdehnung d. ges. Veränderung (in cm)	6,5x2x0,5	5x1,5x1	8x2x1,5	5x1x1	14x7x3	12x2,5x2,5	3,5x1,5x1	3x1x0,5
Blutung	-	+	-	(+)	+	-	+	-
Ödem	+	+	++	-	+++	-	-	-
Nekrose	++	++	++	++	+	++	+	(+)
Arzneimittel- reste	+	+	+	-	+	(+)	-	-
Narbenbildung	-	-	-	(+)	(+)	++	+	+
Bemerkung	subk. sulz. Ödem	subk. sulz. Ödem	feucht	-	-	-	-	-
(+) andeutungsweise	+	gering	++ mittelgradig	+++ stark ausgeprägt				

Tabelle 9 : Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kälbern nach intramuskulärer Applikation von Terramycin LA®

Kalb Nr.	3	3	1	1	12	13	1	1

Inj.Ort	M.quadr.	M.quadr.	M.quadr.	M.quadr.	Kruppe	Sitzbeinm.	M.triceps	M.triceps
Dosis	4 ml	4 ml	5 ml	5 ml	10 ml	10 ml	5 ml	5 ml
Intervall	2 Tage	2 Tage	Tage	8 Tage	10 Tage	12 Tage	16 Tage	30 Tage

Plasmaerguß	+++	++	++	+	+	+	-	-
Blutung	+	+	-	+	-	-	-	-
Nekrose	++	++	++	++	++	++	+	+
Granulozyten	++	+++	++	+	-	-	-	-
Makrophagen	-	-	+	++	-	-	+	-
Lymphozyten	-	-	+	+	+	-	-	-
FK-Riesenz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibroblasten	-	-	(+)	+	+++	+++	++	+
Kapillaren	-	-	-	-	+++	++	+	-
Muskelregen.	-	-	-	-	-	-	-	-
Bemerkung	Fibrin	-	Fibrin	Fibrin	-	-	-	-

(+) andeutungsweise	+ gering	++ mittelgradig	+++ stark ausgeprägt					

Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung verursachte in allen Fällen nekrotische Muskelveränderungen. Die nekrotischen Bezirke nahmen dabei einen vergleichsweise mittelgradig bis stark ausgedehnten Raum ein. Blutungen waren - vor allem bis zum 5. Tag nach Injektion - stets zu beobachten. Bereits nach 6 Tagen war eine speckige, hell erscheinende, bindegewebige Organisation am Rand des veränderten Muskelanteiles zu beobachten. Am 16. Tag nach Injektion herrschte speckiges Gewebe in noch beträchtlicher Ausdehnung vor. Das noch in geringer Menge verbliebene dunkelbraune, trockene geschädigte Gewebe wurde von diesem Narbengewebe umschlossen.

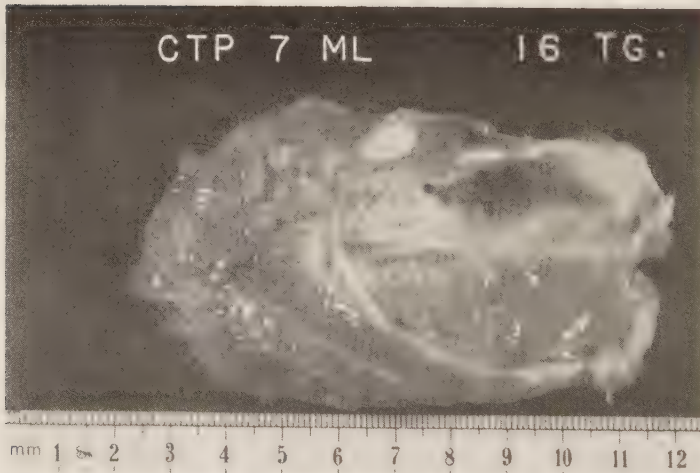


Abb. 15: Weit fortgeschrittene narbige Organisation mit nekrotischen Anteilen 16 Tage nach Injektion von Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon, Kalb 13

Auf die Injektion von T y l o s i n - C h l o r a m p h e n i -
c o l - P r e d n i s o l o n-Lösung reagierte das Muskelgewebe
der Kälber zunächst mit ausgedehnten, blutigen plasmatischen Er-
güssen und einer sehr zurückhaltenden Granulozyteninfiltration.
Einige Tage nach Applikation waren überwiegend Makrophagen und
Fibroblasten in großer Zahl zu erkennen. Die Nekrose der Muskel-
fasern zeigte sich in feiner Auffaserung, Verlust der Querstreif-
ung und teilweise unförmiger Verquellung. Nach 16 Tagen war ein
in der Übersicht netzartiges Bild kennzeichnend für durch neu ge-
bildetes Bindegewebe verbreiterte Interstitien. Vielkernige,
langgezogene Muskelsprosse standen an manchen Stellen für eine
beginnende Regeneration.

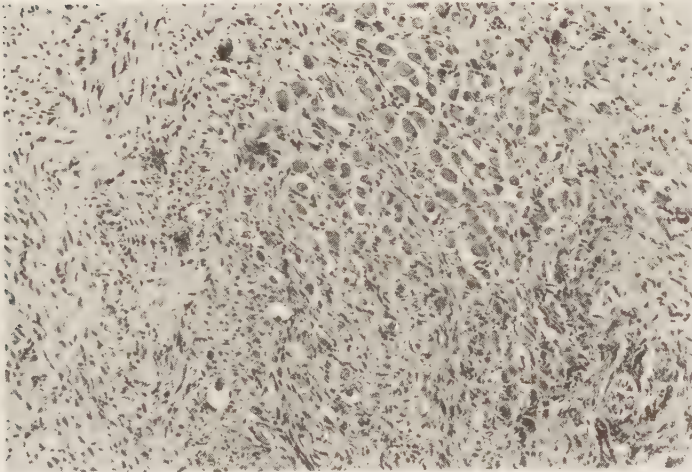


Abb. 16: Bindegewebige Organisation der bestehenden
Muskelnekrose 16 Tage nach Injektion von
Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung,
Kalb 13

Tabelle 10 : Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen nach experimenteller Applikation von Itylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung bei Kälbern

Kalb Nr.	2	2	2	2	5	5	13	13	13
Inj. Ort	Kruppe	Kruppe	Sitzbein- musk.	Sitzbein- musk.	Sitzbein- musk.	M. quadr.	M. quadr.	Kruppe	Kruppe
Dosis	5 ml	5 ml	4 ml	4 ml	4 ml	6 ml	6 ml	7 ml	7 ml
Intervall	5 Tage	5 Tage	5 Tage	5 Tage	5 Tage	1 Tag	1 Tag	10 Tage	16 Tage
Ausdehnung d. ges. Ver- änderung (in cm)	5x1x1	4x1,5x0,5	8x2x1	5x1x1	8x1,5x1,5	7x3x2	7,5x2,5x1	6,5x2,x1	6x3x0,5
Blutung	++	++	+	+	+	++	++	+	+
Ödem	-	-	-	-	(+)	-	-	(+)	-
Nekrose	+	+	++	++	++	++	++	+++	+
Arzeimitelreste	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-
Narbenbildung	-	-	-	-	+	-	-	+	+++
Remerkung	subkutane Emphys.	Ödem in Subkutis							
(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt			

Tabelle 11: Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kälbern nach intramuskulärer Applikation von Iylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung

Kalb Nr.	5	5	2	2	2	2	13	13	13
Inj.Ort	M.quadr.	M.quadr.	Kruppe	Kruppe	Sitzbein- musk.	Sitzbein- musk.	Sitzbein- musk.	Kruppe	Kruppe
Dosis	6 ml	6 ml	5 ml	5 ml	4 ml	4 ml	7 ml	7 ml	7 ml
Intervall	1 Tag	1 Tag	5 Tage	5 Tage	5 Tage	5 Tage	6 Tage	10 Tage	16 Tage
Plasmaerguß	++	++	++	+	++	++	+	+	-
Blutung	+++	+	+++	+	+	+	++	-	-
Nekrose	++	++	++	+	++	++	++	++	++
Granulozyten	+	+	+	+	+	+	(+)	-	-
Makrophagen	-	(+)	++	++	++	++	++	++	++
Lymphozyten	-	-	-	+	+	+	-	-	-
FK-Riesenz.	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Fibroblasten	-	-	++	++	+	++	+	++	+++
Kapillaren	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Muskelregen.	-	-	-	-	-	-	-	++	+

Bemerkung starke, blutig-plasmatische Ergüsse, sich interstitiell ausbreitend; Blutfülle

(+) andeutungsweise + gering ++ mittelgradig +++ stark ausgeprägt

Vetoprим '24%® verursachte im Muskel ein sehr einheitliches Schadbild. Sehr trockenes, hell- bis dunkelbraun verfärbtes, in der Konsistenz derbes Gewebe prägte das Bild. Die Umgebung der Veränderungen zeigte eine deutlich vermehrte Blutfülle. Die gesamte Veränderung war sehr scharf vom gesunden Gewebe abgesetzt. Arzneimittelreste konnten in keinem Fall gefunden werden. Nach 10 Tagen bestand der überwiegende Anteil der Veränderung noch aus dunkelbraunem, nekrotischem Muskelgewebe. In der Peripherie waren Anzeichen beginnender Organisation in Form eines schmalen Saums hellen, speckigen Gewebes zu erkennen. In ihrer mittleren Ausdehnung variierten die gefundenen Muskelveränderungen nur wenig. Die Tendenz einer Abnahme der Ausdehnung nach 10 Tagen war nicht zu erkennen.

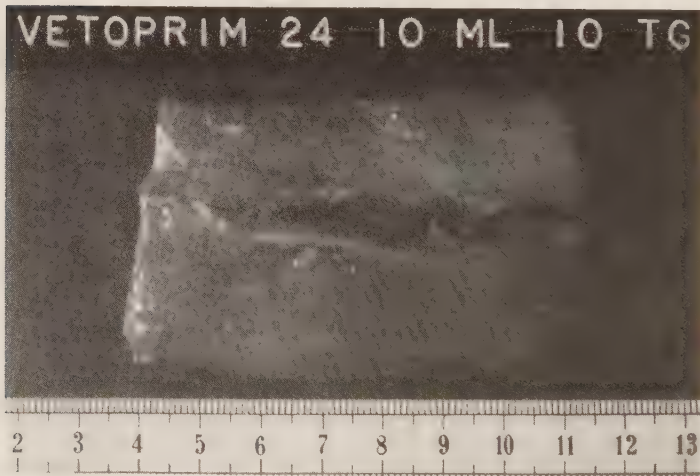


Abb. 17: In Organisation befindliche Muskelnekrose
10 Tage nach Applikation von Vetoprим 24%®,
Kalb 11

Ausgeprägte nekrotische Veränderungen kennzeichneten das histologische Bild nach Injektion von V e t o p r i m 24%®. Homogen hell eosin angefärbte, nicht mehr quergestreifte Muskelfasern lagen ohne festen Verband nebeneinander. Auffallend war die anfangs relativ geringe Zellreaktion, und zwar überwiegend in Gestalt von Granulozyten und nur wenigen Makrophagen. Prall gefüllte Kapillaren in der Umgebung des geschädigten Bezirkes waren Zeichen einer bestehenden Zirkulationsstörung. Zehn Tage nach Injektion waren viele Makrophagen und Fibroblasten anzutreffen.

Das zellreiche Granulationsgewebe umschloß die Zone des Gewebsuntergangs.

Tabelle 12: Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der
Injektionsstellen nach experimenteller Applikation
von Vetoprim 24%® bei Kälbern

Kalb Nr.	7	7	7	7	16	11
Inj.Ort	Kruppe	M.quadr.	M.quadr.	Kruppe	Sitzbein musk.	M.quadr.
Dosis	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml	4 ml	10 ml
Inter- vall	2 Tage	2 Tage	2 Tage	2 Tage	2 Tage	10 Tage
Ausdeh- nung d. ges.Ver- änderung (in cm)	5x2x2	5x3x2	6x3x2	5x3x2	6x2x2	7,5x2x1
Blutung	+	+	+	+	++	-
Ödem	-	-	-	-	+	-
Nekrose	++	++	++	++	++	++
Arznei- mittel- reste	-	-	-	-	-	-
Narben- bildung	-	-	-	-	-	+

(+) andeutungsweise, + gering, ++ mittelgradig, +++ stark
ausgeprägt

Tabelle 13 : Histologische Befunde bei Kälbern nach Injektion von
Vetoprim 24%®

Kalb Nr.	7	7	7	7	16	11
Inj.ort	M.quadr.	M.quadr.	Kruppe	Kruppe	Lange Sitz- beinmusk.	M.quadr.
Dosis	8 ml	8 ml	8 ml	8 ml	4 ml	10 ml
Intervall	2 Tage	2 Tage	2 Tage	2 Tage	2 Tage	10 Tage
Plasmaerguß	+	++	+	++	++	+
Blutung	+	++	++	+	++	++
Nekrose	++	+	++	++	++	++
Granulozyten	++	+	+	++	+	-
Makrophagen	+	-	-	+	-	+++
Lymphozyten	-	-	-	-	-	+
FK-Riesenz.	-	-	-	-	-	-
Fibroblasten	-	-	-	-	-	++
Kapillaren	-	-	-	-	-	++
Muskelregen.	-	-	-	-	-	-

Bemerkung: relativ geringe Zellreaktion,
stark gefüllte Kapillaren

(+) andeutungsweise, + gering, ++ mittelgradig, +++ stark
ausgeprägt

Kalb Nr. 1 wurde sechs Tage, Kalb Nr. 12 vier Tage vor der Sektion an 2 verschiedenen Injektionsstellen p h y s i o l o g i - s c h e K o c h s a l z l ö s u n g injiziert. Sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch waren in beiden Fällen keine pathologischen Befunde an den Applikationsorten zu erheben.

Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen an Kaninchen

Ergebnisse der klinischen Untersuchung an der Injektions-
stelle:

Die Tiere zeigten während der gesamten Versuchsdauer keine Störungen des Allgemeinbefindens, nahmen Futter auf und tranken.

Nach der Injektion von B i s o l v o m y c i n[®] traten einige Tage Verhärtungen und nicht druckempfindliche, geringgradige Schwellungen auf.

Auf die Injektion von E r y t r o l o n[®] reagierten die Kaninchen mit ausgedehnten, derb-knotigen Schwellungen am Injektionsort, die meist über die ganze Versuchsdauer zu palpieren waren.

Nach Applikation von G e n t o v e t[®] waren die Injektionsstellen im allgemeinen über 1 -2 Tage etwas druckempfindlich. Nach 2 Injektionen war einige Tage lang eine derbe, diffuse Schwellung zu palpieren.

Das Präparat T e r r a m y c i n L A[®] verursachte geringe Umfangsvermehrungen an der Injektionsstelle, die anfangs deutlich druckempfindlich und etwas vermehrt warm waren. Nach 1 - 2 Tagen waren nicht schmerzhaft, derbe Partien an der Injektionsstelle zu palpieren. Beinahe immer zeigten die Tiere bei der Injektion schon gegen Ende der Applikation deutliche Schmerzzeichen. Ein Tier ging nach Applikation in den M. quadriceps für einige Stunden lahm.

Nach Injektion von T y l o s i n - C h l o r a m p h e n i c o l - P r e d n i s o l o n-Lösung traten kurzzeitig leichte, etwas vermehrt warme und nicht druckempfindliche Schwellungen auf, die in der Regel nach 1 - 2 Tagen nicht mehr nachzuweisen waren. An manchen Injektionsstellen waren bis zu 10 Tage lang derbe Verhärtungen im Muskel zu palpieren.

An den Injektionsstellen war nach Gabe von V e t o p r i m[®] 24% eine deutliche, diffuse, wenig druckempfindliche Schwellung nachweisbar, die nach 2 - 3 Tagen abklang. Teilweise waren längere Zeit Verhärtungen im Muskel zu fühlen.

Nach Injektion von p h y s i o l o g i s c h e r K o c h - s a l z l ö s u n g waren die Injektionsstellen teilweise 1 - 2 Tage lang gegenüber Druck vermehrt empfindlich. Es waren keine weiteren klinischen Befunde an der Injektionsstelle zu erheben.

Pathologisch-anatomische und histologische Befunde

B i s o l v o m y c i n[®] rief im Muskelgewebe der Kaninchen makroskopisch deutlich sichtbare Schäden in Form von hellverfärbten, trocken und faserig erscheinenden, mäßig ausgedehnten Bezirken hervor. Anfangs waren die nekrotischen Veränderungen von Blutungen begleitet.

Erste Spuren einer Organisation waren bereits 8 Tage nach Applikation zu erkennen. Sechzehn Tage nach Injektion zeigten sich nur mehr geringe Spuren der vorangegangenen Injektion in Form feiner, speckiger Faseranteile. Die Übersicht in Tabelle 14 zeigt deutlich die Tendenz zur Abnahme der Ausdehnung der geschädigten Muskelanteile im Verlauf der Versuche.

Mikroskopisch waren ebenfalls nekrotische Muskelveränderungen, die zügig in Organisation übergingen, zu erkennen. Fragmentierte, teilweise hyalin verquollene Muskelfasern lagen im Zentrum der Veränderung. Zum Großteil war die Querstreifung an den betroffenen Fasern nicht mehr erkennbar. Die Zellreaktion, die nach 4 Tagen in massiver Makrophageninfiltration bestand, verlagerte sich 8 Tage nach Applikation mehr zugunsten von Fibroblasten. Dreißig Tage nach Applikation deuteten lediglich mäßig verbreiterte Interstitien auf die vorangegangene Injektion hin.

Tabelle 14: Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen nach experimenteller Applikation von Bisolvomycinsm bei Kaninchen

Dosis:		Kaninchen 9: 0,32 ml;		Kaninchen 10: 0,29 ml;	

		4 Tage post appl.	8 Tage post appl.	16 Tage post appl.	30 Tage post appl.

Kaninchen Nr.		9	10	9	10

Ausdehnung d. ges. Veränderung (in cm)	2,3x0,5x0,5	1,8x0,8x0,8	1,2x0,8x0,5	1,6x0,7x0,6	feine, speckige Faserzüge im Muskel
Blutung	+	+	(+)	-	-
Ödem	-	-	-	-	-
Nekrose	++	+	++	-	-
Arzneimittelreste	-	-	-	-	-
Narbenbildung	-	-	+	+	(+)

(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++ stark ausgeprägt

Auf die Injektion von E r y t r o l o n[®] reagierten die Kaninchen mit den vergleichsweise ausgedehntesten (bis zu 3,7 x 1,4 x 1,0 cm umfassenden) Muskelschäden. Anfangs zeigte sich zusätzlich zu dem braunen, glanzlosen und sehr trockenen Gewebe stellenweise ein schmaler haemorrhagischer Saum. Acht Tage nach Injektion waren schon erste Spuren einer Organisation in Form eines hellen Saumes um die Nekrose zu erkennen. Sechzehn Tage nach Applikation war diese Entwicklung bereits weit fortgeschritten.

Die Veränderungen zeigten im Zeitverlauf eine Tendenz zur Volumenabnahme. Nach 30 Tagen waren nur noch eine langgezogene Narbe bzw. derb-speckige Faseranteile im Muskelgewebe zu sehen.

Zu keinem Zeitpunkt konnten Arzneimittelreste beobachtet werden.

Nekrotische Veränderungen beträchtlichen Ausmaßes kennzeichneten das histologische Bild nach Injektion von E r y t r o l o n® . Zum Teil erschienen die Muskelfasern löcherig vakuolisiert. Unter Verlust der Querstreifung zerfielen weite Anteile des Muskelgewebes in helle, eosinophil gefärbte (hyaline) Schollen. Massive Ansammlungen von Makrophagen durchzogen das Gewebe in breiten Straßen und schlossen die geschädigten Bezirke ein. Teilweise fielen deutlich verkalkte Bezirke in Form basophiler Platten auf. Am 8. Tag kamen vermehrt Fibroblasten und neugebildetes Bindegewebe vor. Zum Teil waren Fremdkörperriesenzellen zu sehen, die untergegangenes und verkalktes Material umschlossen. Stärker ausgeprägt war dieser Befund auch am 16. Tage zu erheben. Am 30. Tage zeigte eine Injektionsstelle eine deutliche Vakutfettsammlung, die andere ließ durch zellreiches Bindegewebe verbreiterte Interstitien erkennen. Insgesamt war die Reaktion im Gewebe nach Injektion dieses Präparates sehr heftig und von erheblichen Schäden begleitet.

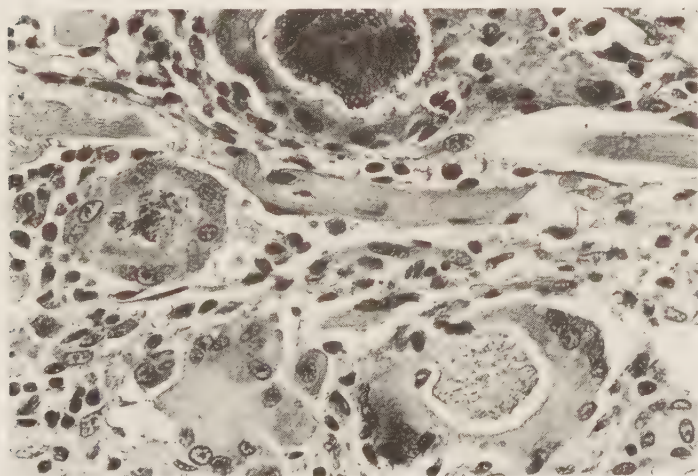


Abb. 18: Fremdkörperriesenzellen, Makrophagen und Fibroblasten
8 Tage nach Injektion von Erytrolon®, Kaninchen 11

Tabelle 16: Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen nach experimenteller Applikation von Erytrolon® bei Kaninchen:

Dosis: Kaninchen 11: 0,54 ml; Kaninchen 12: 0,66 ml;

		4 Tage post appl.		8 Tage post appl.		16 Tage post appl.		30 Tage post appl.	
Kaninchen Nr.		11	12	11	12	11	12	11	12
Ausdehnung d. ges. Veränderung (in cm)		2,5 x 1,5 x 0,8	3,7 x 1,4 x 1,0	2,0 x 1,2 x 0,7	1,8 x 0,8 x 0,5	1,2 x 0,6 x 0,3	0,9 x 0,3 x 0,3	2,4 x 0,3 x 0,3	(+)
Blutung	+			(+)	-	-	-	-	-
Ödem	-			-	-	-	-	-	-
Nekrose	+++		+++	+++	++	+	(+)	-	-
Arzneimittelreste	-		-	-	-	-	-	-	-
Narbenbildung	-		-	+	+	+++	+++	+++	+

(+) andeutungsweise + gering ++ mittelgradig +++ stark ausgeprägt

Tabelle 17: Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kaninchen nach intramuskulärer Applikation von Erytrolon®

Kaninchen Nr.	4 Tage post appl.		8 Tage post appl.		16 Tage post appl.		30 Tage post appl.	
	11	12	11	12	11	12	11	12
Plasmaerguß	-	+	+	-	-	-	-	-
Blutung	++	++	-	-	-	-	-	-
Nekrose	+++	+++	++	++	+	(+)	(+)	-
Granulocyten	+	+	-	-	-	-	-	-
Makrophagen	+++	+++	+++	++	+	+	+	-
Lymphocyten	-	-	-	-	-	-	-	-
FK-Riesenzellen	-	-	++	+	++	-	-	-
Fibroblasten	(+)	+	+	+++	+++	++	++	++
Kapillaren	-	-	-	++	+	-	-	-
Muskelregen.	-	-	-	++	++	+	+	-
Bemerkung	Verkalk.		Verkalk.		Verkalk.		Vakat Fett.	Verbr. Interst.
(+) andeutungsweise	+	gering	++	mittelgradig	+++	stark ausgeprägt		

Nach Injektion von G e n t o v e t[®] waren 4 Tage nach Applikation helle, derbe, von einem blutigen Saum umgebene Knötchen im Muskel zu erkennen. Nach 8 Tagen war die Injektionsstelle nur noch aufgrund einer leichten Hyperämie des Randes und eines etwas helleren Zentrums von der Umgebung abzugrenzen. Sechzehn und dreißig Tage nach Injektion waren die Injektionsstellen makroskopisch nicht von der Umgebung zu unterscheiden. Insgesamt zeigte das Präparat makroskopisch eine vergleichsweise geringe Schädigung im Kaninchenmuskel.

Eine vorwiegend entlang der Interstitien verlaufende Zellreaktion war bei mikroskopischer Betrachtung nach Injektion von G e n t o v e t[®] zu beobachten. Neben geringgradigen, blutigen plasmatischen Ergüssen waren vor allem Makrophagen zu erkennen. Einzelne Muskelfaserbündel waren nekrotisch verändert. In deutlich abnehmender Tendenz, vorwiegend auf die Interstitien beschränkt, waren bis zu 16 Tage nach Applikation Makrophagen und wenige Fibroblasten erkennbar. Auch im histologischen Bild war somit eine vergleichsweise geringe Schädigung festzustellen.

Tabelle 18: Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen nach experimenteller Applikation von Gentovet® bei Kaninchen

Dosis:	Kaninchen 5: 0,25 ml;		Kaninchen 6: 0,25 ml							
	4 Tage post appl.		8 Tage post appl.		16 Tage post appl.		30 Tage post appl.			
Kaninchen Nr.	5	6	5	6	5	6	5	6	5	6
Ausdehnung d. ges. Veränderung (in cm)	0,8x0,5x0,3 1,1x0,3x0,3 1,0x0,4x0,4 0,7x0,2x0,2 - - - - - -									
Blutung	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-
Ödem	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nekrose	+	+	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-
Arzneimittelreste	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Narbenbildung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(+) andeutungsweise + gering ++ mittelgradig +++ stark ausgeprägt										

Tabelle 19: Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kaninchen nach intramuskulärer Applikation von Gentovet®

	4 Tage post appl.		8 Tage post appl.		16 Tage post appl.		30 Tage post appl.	
Kaninchen Nr.	5	6	5	6	5	6	5	6
Plasmaerguß	-	-	-	(+)	-	-	-	-
Blutung	+	+	-	-	-	-	-	-
Nekrose	+	+	(+)	-	(+)	(+)	-	-
Granulozyten	+	+	-	-	-	-	-	-
Makrophagen	++	++	+	+	+	+	-	-
Lymphozyten	+	-	-	-	-	-	-	-
FK-Riesenzellen	-	-	-	-	-	-	-	-
Fibroblasten	(+)	(+)	++	+	+	+	-	-
Kapillaren	-	-	+	+	-	-	-	-
Muskelregen.	-	-	-	-	-	-	-	-

(+) andeutungsweise + gering ++ mittelgradig +++ stark ausgeprägt

T e r r a m y c i n L A[®] verursachte in den Kaninchenmuskeln klar abgegrenzte nekrotische Muskelveränderungen ohne Neigung zu Blutungen. Die Ausdehnung variierte dabei stark und zeigte während der ersten 16 Tage keine Tendenz zur Abnahme, ja, bei beiden Tieren übertraf die Ausdehnung der Veränderungen am 16. Tag diejenige am 8. Tage. Vier und acht Tage nach Applikation waren Arzneimittelreste in Form eines leichten Ödems und einer hellgelb, leuchtenden Tinktion des gesamten veränderten Bezirks deutlich zu erkennen. Schon nach 8 Tagen waren bei beiden Tieren deutliche Anzeichen einer narbigen Organisation in Form eines hellen, speckigen Saumes um den Nekroseherd sichtbar. Am 16. Tag war bei einem Tier noch viel dunkelbraun-mißfarbenes, aufgefasertes, trockenes Gewebe vorhanden. Nach 30 Tagen waren bei einem Tier nur noch feine, helle Faseranteile im Muskel zu erkennen, beim anderen Tier noch wenig bräunlicher Gewebsdetritus inmitten einer hellen Narbe.

Auf die Injektion von T e r r a m y c i n L A[®] reagierte das Muskelgewebe im mikroskopischen Bild mit deutlichen Anzeichen der Nekrose wie Verlust der Querstreifung und scholligem Zerfall. Bereits 4 Tage nach der Applikation traten neben zahlreichen Makrophagen Fibroblasten auf. Zahlreiche optisch leere Räume noch 8 Tage nach Injektion lagen zwischen dem aufgefaserten Muskelgewebe. Am 16. Tage waren die Fibroblasten in der Mehrzahl; sie markierten einen breiten Saum neugebildeten Bindegewebes. Das zentral gelegene Muskelgewebe war mit wolkigem Material diffus infiltriert. Vereinzelt waren Muskelsprosse auszumachen. Dreißig Tage nach Injektion erschien ein zellreiches Bindegewebe, das nur noch vereinzelt degenerierte Muskelfasern umschloß.

Tabelle 20: Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen
nach experimenteller Applikation von Terramycin LA® bei Kaninchen:

Dosis: Kaninchen 3: 0,32 ml; Kaninchen 4: 0,35 ml

4 Tage post appl. 8 Tage post appl. 16 Tage post appl. 30 Tage post appl.

Kaninchen Nr.	3	4	3	4	3	4	3	4
Ausdehnung d.ges. Ver- änderung (in cm)	1,2x0,7 x0,7	2,0x0,5 x0,7	1,2x0,8 x0,6	1,4x1,0 x0,4	2,0x0,7 x0,5	2,2x0,6 x0,5	0,8x0,3 x0,3	1,0x0,3 x0,3
Blutung	-	-	-	-	-	-	-	-
Ödem	(+)	(+)	-	-	-	-	-	-
Nekrose	+++	+++	++	++	+	++	-	+
Arzneimittel- reste	+	+	+	+	-	-	-	-
Narbenbil- dung	-	-	+	++	++	+	++	++

(+) andeutungsweise + gering ++ mittelgradig +++ stark ausgeprägt

Tabelle 21 : Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kaninchen nach intramuskulärer Applikation von Terramycin LA®

Kaninchen Nr.	4 Tage post appl		8 Tage post appl.		16 Tage post appl		30 Tage post appl.	
	3	4	3	4	3	4	3	4
Plasmaerguß	-	-	+	(+)	+	-	-	-
Blutung	-	-	+	-	+	-	-	-
Nekrose	++	++	++	++	+	+	(+)	+
Granulozyten	-	+	-	-	-	-	-	-
Makrophagen	++	++	+++	+++	+	+	(+)	+
Lymphozyten	+	+	-	+	-	-	-	-
FK-Riesenzellen	-	-	-	+	-	-	-	-
Fibroblasten	++	+	++	++	++	+++	++	++
Kapillaren	-	-	-	-	-	-	-	-
Muskelregen.	-	-	-	-	(+)	+	-	-

(+) andeutungsweise + gering ++ mittelgradig +++ stark ausgeprägt

Nach Injektion von T y l o s i n - C h l o r a m p h e n i - c o l - P r e d n i s o l o n-Lösung traten bei beiden Kaninchen ausgedehnte dunkelbraun-rote nekrotische Bezirke auf, die von der Umgebung gut abgesetzt waren. Anfangs waren leichte Blutungen festzustellen; bei einem Tier bestand noch nach 16 Tagen ein mäßiges Ödem im Bereich des veränderten Bezirkes. Acht Tage nach Injektion waren noch keine sichtbaren Anzeichen einer Organisation vorhanden. Am 16. Tag nach Injektion war der narbige Umbau des geschädigten Gewebes deutlich zu erkennen, wobei noch beträchtliche Teile des Gewebes nekrotisch verändert waren. Am 30. Tag zeigte eine Injektionsstelle Anteile nekrotischen Gewebes von derbem, speckigem Gewebe von der Umgebung abgegrenzt. Eine Injektionsstelle war noch als kleine helle Narbe zu erkennen.

Insgesamt zeigten die Veränderungen in ihren Abmessungen eine im Zeitverlauf deutlich abnehmende Tendenz. Arzneimittelreste waren in keinem Fall zu erkennen.

Vier Tage nach Injektion von Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung verliefen entlang der Muskelinterstitien zum Teil ausgeprägte blutige plasmatische Ergüsse. Vor allem am Rand des von zahlreichen Makrophagen und teilweise schon reichlich Fibroblasten umgrenzten Bezirkes fielen überwiegend homogen-eosinophile Muskelfasern auf, die unter Verlust der Querstreifung schollig fetzig zerfielen. Manche Muskelfasern zeigten auch eine vakuolig schwammige Struktur. Acht Tage nach Applikation erschien ein buntes Nebeneinander von Makrophagen, Fibroblasten und einigen Muskelsprossen bei nach wie vor vorhandenen Anzeichen der Muskelnekrose. Am 16. Tag zeigte sich das Gewebe insgesamt zellärmer. Makrophagen und Fibroblasten hielten sich die Waage. Vereinzelt waren vielkernige Muskelregenerate zu sehen. Am 30. Tag waren immer noch nekrotische Muskelanteile zu erkennen. Vor allem im Zentrum der Veränderung lagen daneben zahlreiche, traubig erscheinende, kernreiche Muskelregenerate.

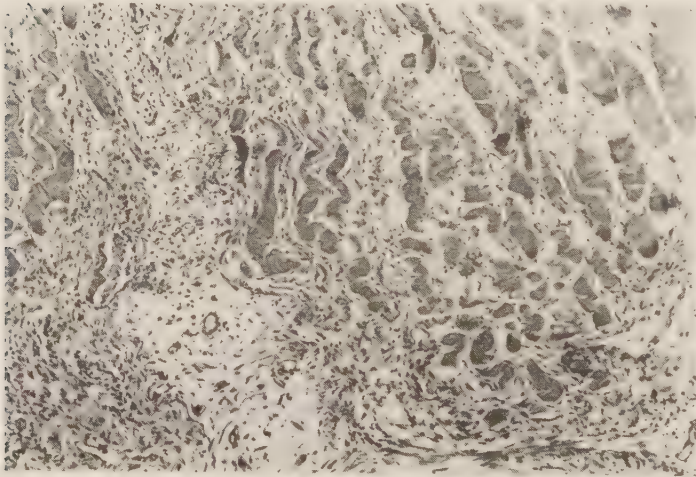


Abb. 19: Massiver Gewebsuntergang unter Beteiligung von zahlreichen Makrophagen und Fibroblasten
8 Tage nach Injektion von Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung, Kaninchen 1

Tabelle 22: Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen nach experimenteller Applikation von Ilyosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung bei Kaninchen

Dosis:		Kaninchen 1: 0,29 ml;		Kaninchen 2: 0,34 ml					
		4 Tage post appl.		8 Tage post appl.		16 Tage post appl.		30 Tage post appl.	
Kaninchen Nr.		1	2	1	2	1	2	1	2
Ausdehnung der-ges. Veränderung (in cm)	2,3x0,8 x0,4		2,5x0,7 x0,7	1,7x0,4 x0,4	1,9x0,8 x0,8	1,5x0,8 x0,4	2,2x0,9 x0,7	0,8x0,4 x0,3	1,3x0,4 x0,4
Blutung	+	+		-	(+)	-	-	-	-
Ödem	-	-	-	-	-	-	+	-	-
Nekrose	+++	+++	+++	++	+++	++	++	-	+
Arzneimit- telreste	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Narbenbil- dung	-	-	-	-	-	+	+	+++	+++
(+) andeutungsweise		+ gering		++ mittelgradig		+++ stark ausgeprägt			

Tabelle 23: Histologische Befunde an den Injektionsstellen bei Kaninchen nach intramuskulärer Applikation von Iylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung

Kaninchen Nr.	4 Tage post appl.		8 Tage post appl.		16 Tage post appl.		30 Tage post appl.	
	1	2	1	2	1	2	1	2

Plasmaerguß	+	++	-	-	-	-	-	-
Blutung	+	++	-	-	-	-	-	-
Nekrose	++	++	++	++	+	++	+	+
Granulozyten	+	-	-	-	-	-	-	-
Makrophagen	+++	+++	++	++	++	++	+	++
Lymphozyten	-	-	+	+	+	+	-	-
FK-Riesenzellen	-	-	-	-	+	+	-	-
Fibroblasten	+	++	++	+	++	++	++	++
Kapillaren	-	-	-	-	+	-	-	-
Muskelregen.	-	-	+	-	+	(+)	++	++

(+) andeutungsweise + gering ++ mittelgradig +++ stark ausgeprägt

V e t o p r i m 24%® verursachte im Muskel hell- bis dunkelbraune, trockene, von der Umgebung scharf abgesetzte Gewebnekrosen, die bis acht Tage nach der Applikation teilweise von einem hämorrhagischen Saum umgeben waren. Die Organisation der Veränderungen ging zügig vonstatten. Am 16. Tage nach Injektion waren nur noch schmale, speckige Gewebeteile im Muskel auszumachen. Die Abmessungen der Muskelschäden zeigten im Zeitverlauf eine deutlich abnehmende Tendenz.

Bis 8 Tage nach Applikation von V e t o p r i m 24%® waren deutliche histologische Befunde zu erheben. Vorwiegend entlang der Interstitien verliefen teils sehr breite, zellreiche Strassen. Neben zahlreichen Makrophagen waren wenige Lymphozyten und nur vereinzelt Granulozyten zu erkennen. Vakuolisierte und heller angefärbte Muskelfasern säumten diese Zellstrassen.

Ein kapillarreiches, aus zahlreichen Fibroblasten und Makrophagen bestehendes Gewebe umschloß ein entlang der Interstitien mit wolbigem eosinophilen Material infiltrierte Muskelgebiet. Am Übergang zum Granulationsgewebe waren zahlreiche Muskelregenerate auszumachen.

Sechzehn Tage nach Applikation wiesen nur noch lokal verbreiterte Interstitien auf die vorausgegangene Injektion hin.

Tabelle 24: Ergebnisse der makroskopischen Untersuchung der Injektionsstellen nach experimenteller Applikation von Vetoprime 24% bei Kaninchen

Dosis: Kaninchen 7: 0,29 ml; Kaninchen 8: 0,31 ml;

	4 Tage post appl.	8 Tage post appl.	16 Tage post appl.	30 Tage post appl.
Kaninchen Nr. 7	8	7	8	7
Kaninchen Nr. 8	8	7	8	7
Ausdehnung d. ges. Veränderung (in cm)	1,5x0,9x0,6	2,2x0,9x0,5	1,5x0,7x0,5	1,5x0,6x0,5
Blutung	(+)	(+)	-	-
Ödem	-	-	-	(+)
Nekrose	++	++	++	-
Arzneimittelreste	-	-	-	-
Narbenbildung	-	-	-	-
(+) andeutungsweise	+ gering	++ mittelgradig	+++ stark ausgeprägt	+++

Die Kontrollinjektion mit p h y s i o l o g i s c h e r
K o c h s a l z l ö s u n g 6 Tage vor der Sektion verursachte
bei keinem Kaninchen nekrotische Gewebeeränderungen. Vereinzelt
war makroskopisch eine geringgradige lokale Hyperämie und im
histologischen Präparat ein leichtes interstitielles Ödem nach-
zuweisen.

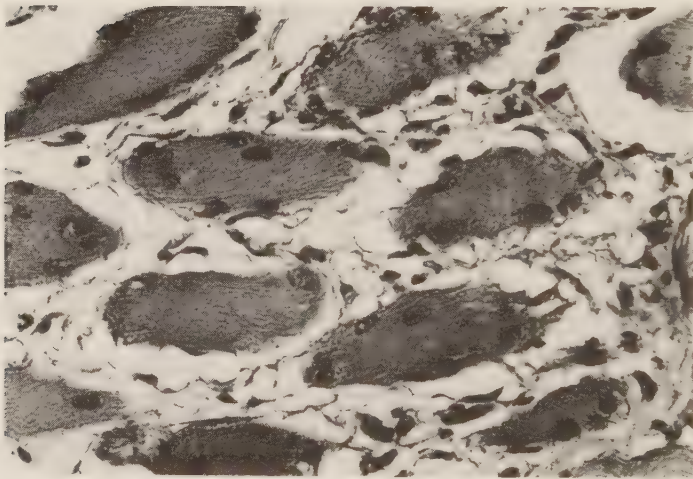


Abb. 20: Interstitielles Ödem mit geringer Makrophagen-
infiltration 6 Tage nach Injektion von physiolo-
gischer Kochsalzlösung, Kaninchen 1

Zusammenfassende Beschreibung und Vergleich der Ergebnisse

Die Ergebnisse der beiden Versuchsreihen sollen im folgenden miteinander verglichen werden. Sechs antibakterielle Präparate wurden sowohl an Kälbern als auch an Kaninchen erprobt. Die einander zeitlich entsprechenden Befunde bei Kalb und Kaninchen sollen gegenübergestellt werden.

Makroskopisch waren bei Kälbern und bei Kaninchen nach Injektion von *B i s o l v o m y c i n*[®] nekrotische Muskelveränderungen zu beobachten. Bei beiden Spezies waren die trockenen, faserigen, mißfarbenen Gewebebezirke anfangs von Blutungen umgeben. Ab dem 7./8. Tag waren makroskopisch und mikroskopisch deutliche Anzeichen der Organisation erkennbar. Bei den Kaninchen waren 16 Tage nach Applikation nur noch Spuren der ehemaligen Veränderungen sichtbar. Die Kälber zeigten 7-10 Tage nach Injektion teilweise noch beträchtliche Anteile an nekrotischem Muskelgewebe.

Beide untersuchten Spezies reagierten auf die Injektion von *E r y — t r o l o n*[®] mit vergleichsweise sehr ausgedehnten und erheblichen Muskelschäden. Zusätzlich zur Muskelnekrose waren bei Kälbern teils beträchtliche Blutungen zu beobachten. Kaninchen zeigten dagegen nur einen schmalen, blutigen Randsaum um die Gewebeschädigung.

Histologisch war bei Kaninchen wie bei Kälbern zunächst eine massive mononukleäre Zellreaktion nachweisbar. Bei den Kälbern traten zusätzlich polymorphkernige Granulozyten in großer Zahl auf. Fremdkörperriesenzellen waren nur bei Kaninchen in größerer Anzahl zu beobachten.

Das Präparat *G e n t o v e t*[®] verursachte bei den Kaninchen wie bei den Kälbern die vergleichsweise geringsten Veränderungen. Blutung und Hyperämie waren die hervorstechenden Merkmale der untersuchten Injektionsstellen. Nekrosen waren nur andeutungsweise und zwar in einzelnen Fällen 8 - 10 Tage nach Applikation,

zu finden. Die histologisch zu beobachtende Zellreaktion auf die Injektion von Gentovet verlief entlang der Interstitien. Auch die räumliche Ausdehnung der Veränderungen lag unterhalb der bei den anderen Präparaten beobachteten.

Nach Applikation von Terramycin LA[®] war sowohl bei Kälbern als auch bei Kaninchen eine deutliche gelbe Tinktion des klar abgegrenzten, nekrotisch veränderten Gewebes zu beobachten. Die Organisation des betroffenen Bezirks ging bei beiden Spezies recht zügig vonstatten. Acht Tage nach Injektion waren deutliche Anzeichen eines narbigen Umbaus zu sehen, der 30 Tage nach Injektion weitgehend abgeschlossen war. Eine derbe speckige Narbe lag nun an Stelle der Muskelnekrose. Die massive Zellreaktion erfolgte vor allem entlang der Interstitien. Anfangs herrschten polymorphkernige Zellansammlungen vor. Makrophagen und Fibroblasten traten bei Kaninchen wie Kälbern gehäuft ab dem 8. Tag auf. Bei den Kaninchen waren vereinzelt Muskelregenerate nachzuweisen.

Nach Injektion von Tylosin-Chloramphenicol Prednisolone-Lösung traten bei Kälbern wie bei Kaninchen deutliche, mittelgradig bis stark ausgedehnte Muskelnekrosen auf. Während der ersten Tage waren dabei stets blutige Gewebsanteile zu registrieren. Auffallend war die bei den Kaninchen nur zögernd einsetzende Organisation. Acht Tage nach Applikation waren makroskopisch noch überwiegend nekrotische Gewebeanteile auszumachen. Bei den Kälbern schritt die narbige Organisation deutlich schneller voran. Nach ca. 14 Tagen zeigten beide Spezies auch Zeichen einer Regeneration in Form vielkerniger Muskelsprosse.

Die Muskelveränderungen nach Verabreichung von Vetoprim 24 %[®] zeigten ein sehr einheitliches Bild. Im Zentrum des betroffenen Bezirkes war, mit Ausnahme eines Kalbes, wo blutige Durchtränkung des Gewebes vorherrschte, trockenes nekrotisches Gewebe auszumachen.

Bei den Kaninchen klang die entzündliche, vorwiegend interstiell lokalisierte Reaktion schnell ab. Sechzehn Tage nach Applikation waren nur noch geringe Schädigungen erkennbar. Im Vergleich zur sehr zellreichen Reaktion bei den Kaninchen, herrschte im geschädigten Gebiet der Kälber eine relative Zellarmut. Auffallend waren dabei stark gefüllte Kapillaren. Muskelregenerate traten nur bei den Kaninchen auf.

P h y s i o l o g i s c h e K o c h s a l z l ö s u n g verursachte bei beiden Spezies keine oder nur geringfügige Veränderungen in Form mäßiger Hyperämie.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Muskulatur von Kälbern und Kaninchen auf die Injektion der genannten Präparate qualitativ in ähnlicher Weise reagierte. Gewebeschädigende Eigenschaften eines Präparates wurden an allen jünger datierten Injektionsstellen erkannt.

In Anlehnung an die Arbeit von GEYER (1982) sollen nun die untersuchten Medikamente unter Verwendung der gleichen Kriterien eingeteilt werden. Die qualitativ wichtigste Reaktion des Gewebes ist die Neigung zur Nekrosebildung. Dieses Merkmal dient zu einer groben Einteilung der im Versuch getesteten Präparate. Die Mittelwerte der Quersummen der Kreuze in der Rubrik Nekrose werden stellvertretend für das Präparat einander gegenübergestellt. Ein (+) wird als 0,5 gewertet. Die gefundene Maßzahl soll dann für das jeweilige Medikament die Intensität der Reaktion beschreiben.

Die Mittelwerte der Quersummen der Rubrik "Nekrose" ergaben im Kälberversuch:

	Maßzahlen aufgrund:	
	makr. Befunde	histolog. Befunde
Erytrolon®	2,33	1,89
Vetoprim 24 %®	2,00	1,83
Tylosin-Chloramphenicol- Prednisolon-Lösung	1,78	1,89
Bisolvomycin®	1,63	1,25
Terramycin LA®	1,56	1,75
Gentovet®	0,25	0,56

Nach den Ergebnissen können die Präparate wie folgt gruppiert werden: Sehr gewebereizend wirkten Erytrolon® und Vetoprim 24%®. Ausgedehnte Nekrosen (mehr als die Hälfte der Gesamtveränderung) verursachten Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung, Bisolvomycin® und Terramycin LA®. Nur geringfügige Schäden verursachte das Präparat Gentovet® im Muskel.

Die Mittelwerte der Quersummen der Rubrik "Nekrose" im Kaninchenversuch:

	Maßzahlen aufgrund:	
	makr. Befunde	histolog. Befunde
Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung	2,00	1,63
Terramycin LA®	1,75	1,44
Erytrolon®	1,56	1,50
Vetoprim 24 %®	1,19	1,25
Bisolvomycin®	0,88	1,06
Gentovet®	0,38	0,44

Den Ergebnissen entsprechend können die Präparate wie folgt eingeteilt werden: Ausgedehnte Nekrosen (mehr als die Hälfte der Gesamtveränderung) verursachten die Präparate Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung, Terramycin LA® und Erytrolon®. Deutlich kleiner waren die nekrotischen Anteile in der Muskulatur nach Injektion von Vetoprim 24%® und Bisolvomycin®. Gentovet® verursachte vergleichsweise nur geringe Schäden.

DISKUSSION

Im Rahmen der Untersuchungen an verendeten oder getöteten Kälbern und Jungrindern wurden bei einem hohen Anteil, nämlich 67,5 % der untersuchten Tiere, injektionsbedingte Muskelschäden gefunden. Damit wurde der von GEYER (1982) ermittelte Prozentsatz von 39,6 % noch übertroffen und in etwa der von BETHCKE (1982) beobachtete Anteil ermittelt. Es zeigte sich damit, daß nach wie vor injektionsbedingte Veränderungen in der Muskulatur von jungen Rindern mit großer Häufigkeit vorkommen.

An allen gängigen Injektionsstellen wurden Injektionsschäden beobachtet. Am häufigsten traten die Veränderungen in der seitlichen Halsmuskulatur auf. GEYER (1982) fand hingegen weitaus die meisten geschädigten Muskelbezirke in der langen Sitzbeinmuskulatur. Die wechselnde Bevorzugung einer bestimmten Injektionsstelle könnte verschiedene Ursachen haben. Zum einen ist die seitliche Halsmuskulatur eine Körperpartie geringeren wirtschaftlichen Wertes und wird nur als Verarbeitungsfleisch verwendet. Deren Verlust beim Zerlegen des Schlachtkörpers verursacht gegenüber der langen Sitzbeinmuskulatur einen niedrigeren wirtschaftlichen Schaden. Aus diesem Grund ist es zum Beispiel bei der Behandlung von Schweinen nicht mehr üblich, in die Sitzbeinmuskulatur zu spritzen. Andererseits könnten auch bestimmte moderne Haltungsförm einfluß auf die Applikationsart haben. Sammelboxen mit Fangfreßgittern erlauben es zum Beispiel, vom Futtergang her, wömmöglich mit Dosierspritzen, schnell ohne fremde Hilfe Injektionen in die seitliche Halsmuskulatur durchzuführen.

In der Ausdehnung variierten die geschädigten Muskelpartien stark. Es wurden bis zu handflächengroße Veränderungen gefunden. Besonders groß in ihrer Flächenausdehnung waren die Veränderungen nach intrafasziärer Injektion. Offensichtlich konnte sich das schädigende Medikament in diesem Fall sehr weit ausbreiten.

Die experimentell erzeugten Muskelnekrosen blieben in der Regel in ihren Abmessungen weit hinter den Spontanfunden zurück. Dies mag zum einen an den relativ kleinen Injektionsvolumina bei den Experimenten und zum anderen am Vermeiden wiederholter Injektionen in denselben Muskel liegen.

Die Qualität der Muskelschäden variierte wenig. Ein Abszeß im Sinne der allgemeinen Pathologie war im Rahmen dieser Untersuchungen ein einmaliger Befund. Auch GEYER (1982) hatte nur wenige Abszesse beobachtet. Im allgemeinen wurden beträchtliche Schädigungen in Form von Gewebsnekrosen gefunden. Abgesehen vom Ausmaß entsprach das Bild oft den mit bestimmten Medikamenten experimentell erzeugten Veränderungen. Daher müssen die beobachteten Schäden beim Fehlen von Zeichen einer lokalen Infektion oder eines Traumas, Folgen der Injektion gewebschädigender Medikamente sein. Reste dieser Medikamente wurden an 37 % der veränderten Injektionsstellen gefunden. Dreiundsechzig Prozent der Medikamentenfunde erfolgten im Bereich der seitlichen Halsmuskulatur. Auch die Menge an Medikament übertraf im Halsbereich die andernorts gefundenen Ausmaße.

An der seitlichen Halsmuskulatur besteht bei den zahlreichen, übereinanderliegenden Muskeln und den intermuskulären Faszienräumen sehr leicht die Möglichkeit einer ungewollten, intermuskulären bzw. intrafaszialen Injektion. Faszien, arm an Blut und Lymphgefäßen, resorbieren das Medikament nur unzureichend und begrenzen so eine schwer abbaubare Medikamentenlakune. Nekrosen der benachbarten Bezirke verhindern bzw. verzögern zusätzlich die Resorption. Weiter breiten sich Medikamente entlang von Faszien besonders weit aus und schädigen unter Umständen besonders ausgedehnte Bezirke. Aus diesem Grund lehnen AMMAN (1954) und EIKMEIER (1976) diese Injektionsstelle für das Pferd ab. Gerade beim jungen Rind liegen dazu noch die einzelnen relativ dünnen Muskelschichten sehr nahe beieinander, was eine korrekte intramuskuläre Injektion zusätzlich erschwert.

Sechs Präparate wurden in zwei Versuchsreihen an zwei verschiedenen Spezies, nämlich Kälbern und Kaninchen, auf ihre lokale Verträglichkeit untersucht. An den Kaninchen, bei denen es sich ausnahmslos um gesunde Tiere handelte, waren Applikationen in festgelegten Zeitabständen möglich. Vier Injektionen und eine Kontrollinjektion wurden über einen Zeitraum von einem Monat verteilt. Bei den Versuchen mit Kälbern war es, bis auf eine Ausnahme, nicht möglich, feste Intervalle für eine Injektion einzuplanen, da der Zustand der Patienten meist nicht sicher vorauszusagen war. Teilweise mußten die Tiere aus tierschützerischen Gründen frühzeitig eingeschläfert werden.

Die Intervalle zwischen Injektion und Sektion waren daher in der Regel kürzer als die in den Untersuchungen an Kaninchen eingehaltenen Zeiträume. Dennoch war es möglich, schon nach sehr kurzer Zeit den Charakter der Gewebsreaktion deutlich zu erkennen und zu bewerten.

Bei den Kälbern handelte es sich, bis auf eine Ausnahme, um kranke Tiere. Der Einwand, der Zustand der Patienten könne die Ergebnisse verfälschen, ist im wesentlichen zurückzuweisen. Antibiotika haben die Bestimmung, bei bakteriellen Infektionskrankheiten angewendet zu werden. Bei den Untersuchungen an Kälbern handelte es sich daher um Experimente in einer klinisch realistischen Situation. Die besonderen Maßnahmen bei der Applikation der zu untersuchenden Präparate wie Scheren, Reinigen und Desinfizieren der Injektionsstelle und Begrenzen der Einstichtiefe und des Injektionsvolumens sowie langsame Injektion dienten dazu, Unabwägbarkeiten wie lokale Infektionen u.ä. auszuschalten. Abszesse oder Eiterungen wurden in keinem Fall beobachtet.

Sowohl den Kälbern als auch den Kaninchen wurde jeweils nur ein Präparat injiziert, um eine eventuelle gegenseitige Beeinflussung auszuschließen. Dabei wurde die vom Hersteller angegebene Richtdosis niemals überschritten, in vielen Fällen sogar unterschritten.

Die Injektionsvolumina unterschieden sich oft von Tier zu Tier. Dies beeinflusste nicht die Qualität der Veränderungen im Muskel. In der Praxis sind bei der dort oft großzügig bemessenen Dosierung Veränderungen zu erwarten, die zumindest in der Volumenausdehnung über dem Niveau der experimentell verursachten Veränderungen liegen. Auch übertreffen die Veränderungen nach mehrfacher Injektion am selben Ort mit Sicherheit diejenigen, die durch eine einmalige Applikation verursacht werden, an Grad und Ausdehnung. Dies bestätigen die Ergebnisse der Untersuchungen am Sektionsmaterial.

Schwellungen, die wenige Tage nach Injektion bei einigen Präparaten zu palpieren waren, sind Anzeichen einer entzündlich-exsudativen Reaktion des Gewebes. Die Druckempfindlichkeit entsteht durch Kompression und dauernde Reizung sensibler Nervenfasern durch das entzündliche Exsudat. Mit beteiligt an einer sich entwickelnden Schwellung sind eventuell auch Blutungen in das Gewebe, die sofort bei der Injektion oder später bei Arrodierung kleinerer Gefäße auftreten. Die später palpierbaren, derben, teils knotigen, nicht oder nur mäßig umfangsvermehrten Verhärtungen im Muskel stehen wohl für nekrotisches, teilweise bereits in Organisation begriffenes Gewebe.

Naturgemäß waren diese Befunde an relativ isolierten Muskelpartien leichter oder überhaupt nur dort zu erheben.

Einzelne Präparate erhielten im Kaninchenversuch eine etwas niedrigere Maßzahl für die Gewebeverträglichkeit als im Kälberversuch. Dies ist im wesentlichen darauf zurückzuführen, daß längere Intervalle berücksichtigt wurden. Bei Abheilung der Nekrose wirkte sich dies in durchschnittlich geringerer Benotung pro Einzelinjektionsstelle aus.

Nach Injektion von Bisolvomycin® fiel die schnelle Entwicklung des Schadbildes auf. Bereits 10 Stunden nach Applikation war das Gewebe in scharf abgegrenzter Form als geschädigt zu erkennen.

Die im histologischen Bild als Plasmaerguß angesprochene Exsudation mag sich zu diesem Zeitpunkt noch mit Injektionsflüssigkeit mischen. Die Lösung der Muskelfasern aus der Gewebetextur war sehr deutlich sichtbar. Mit Sicherheit kommt es zur Unterbrechung der Versorgung dieser Fasern, die in der Folge nekrotisch werden. Polymorphkernige Zellen traten erst einen Tag nach Injektion in großer Zahl auf. Dies könnte Ausdruck der akuten Zirkulationsstörungen im Injektionsgebiet sein. Die Organisation der Muskelnekrosen schritt bei den Kaninchen sehr zügig voran. Die Kälber zeigten dort eine verzögerte Reaktion, wo Teile des Medikamentes zwischen die Faszien geraten waren. Dabei waren auch noch 10 Tage nach Injektion Arzneimittelresiduen zu finden. Die gewebeschädigende Wirkung von Tetracyclinpräparaten ist bekannt. In niedrigeren Konzentrationen zeigten sich allerdings geringere Läsionen als bei höher konzentrierten Langzeitpräparaten (GEYER 1982; NOUWS 1984; PETZER et al. 1984 a). Einen zusätzlichen Beitrag zur lokalen Unverträglichkeit könnte das beigefügte Lokalanästhetikum Lidocain leisten. BRUN (1959) beobachtete bei diesem Lokalanästhetikum ausgedehnte entzündliche und nekrotische Veränderungen im Muskel von Kaninchen und Mäusen.

Erytrolon® verursachte besonders gravierende Muskelschäden mit langer Persistenz und großer Ausdehnung. Als Reaktion stand bei den Kälbern die Entwicklung des Granulationsgewebes im Vordergrund. Bei den Kaninchen traten zusätzlich nach 8 Tagen Verkalkungen auf. Gleichzeitig erschienen Fremdkörperriesenzellen, die das verkalkte Material inkorporierten. Damit wirkte wohl nicht primär das Medikament, das in wässriger Lösung vorliegt, als Fremdkörper, sondern die dystrophisch verkalkten, geschädigten Gewebspartien. Es ist nicht möglich, die Schadwirkung einer einzelnen Komponente des komplex zusammengesetzten Präparates zuzuschreiben, zumal die Lösungsvermittler und Hilfsstoffe leider nicht deklariert sind.

Die geringe Schädigung von Gentovet® ließ sich sowohl im makroskopischen als auch im histologischen Bild deutlich belegen. Nekrotische Gewebeschäden waren nur vereinzelt und nur in geringer Ausdehnung zu beobachten. Blutungen und Plasmaergüsse traten auch bei diesem Präparat auf, ohne daß jedoch die Muskelfasern zugrunde gingen.

Terramycin LA® hinterließ bei Kälbern wie Kaninchen ausgeprägte nekrotische Gewebeschäden. Deren Organisation, bis hin zur Narbenbildung und teilweise nur noch geringen nekrotischen Gewebeteilen 30 Tage nach Applikation, lief bei beiden Spezies ungefähr nach dem gleichen Muster ab. Die leuchtend hellgelbe Tinktion des Gewebes bis 4 Tage nach Applikation wurde wohl durch das an der Injektionsstelle zurückbleibende Medikament verursacht. Es wird vermutet, daß die Gewebnekrose den Retard-Effekt von höher konzentrierten Tetracyclinpräparaten mitbestimmt (NOUWS 1984). Die Befunde zeigten eine gute Übereinstimmung mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Zahlreiche Autoren beobachteten ebenfalls Gewebnekrosen nach Applikation höher konzentrierter Tetracyclinpräparate (GEYER 1982; HÄNICHEN et al. 1984; NOUWS 1982; 1984; PETZER et al. 1984 a u.v.a.).

Das Mischpräparat Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon Lösung läßt schon aufgrund seiner Zusammensetzung eine schlechte Gewebeträglichkeit erwarten. Tylosin gilt als gewebeschädigend (SVENDSEN 1972) und Chloramphenicol verursachte in zahlreichen Versuchen lokale Unverträglichkeitsreaktionen (MARTINEAU et al. 1980; LADAGE et al. 1980; GARBADE 1981 u.v.a.). Über die Gefahren einer unkritischen Glukokortikoidanwendung im Rahmen der antibakteriellen Therapie berichtete DIRKSEN (1981). GEYER (1982) hatte nach Injektion eines Mischpräparates mit ähnlicher Wirkstoffzusammensetzung sehr starke Gewebeveränderungen beobachtet. Sowohl bei den Kaninchen als auch bei den Kälbern fiel auf, daß nach Ablauf geraumer Zeit (8-16 Tage) Reparation und Regeneration nebeneinander abliefen.

Dennoch waren 30 Tage nach Applikation bei einem Kaninchen noch nekrotische Muskelanteile nachweisbar. Insgesamt bestand eine besonders ausgeprägte Übereinstimmung zwischen beiden Spezies im Reaktionstyp und -ablauf .

In deutlicher Übereinstimmung reagierten Kaninchen und Kälber gleichermaßen heftig auf die Verabreichung von Vetoprim 24% . Die bis zwei Tage nach Injektion geringe Zellreaktion im Kälberversuch könnte man mit einer akuten Zirkulationsstörung in Zusammenhang bringen. Zahlreiche, strotzend gefüllte Kapillaren deuten darauf hin. Im Kaninchenversuch fiel auf, daß 8 Tage nach Applikation des Präparates die Abheilung des gesetzten Schadens zügig in Gang kam. Die Reparation über das Granulationsgewebe und die Regeneration in Gestalt von Muskelsprossen gingen Hand in Hand. Nach BENOIT und BELT (1970) erfolgt bei unvollständiger Schädigung, d.h. bei intakt gebliebenem Bindegewebe und nicht unterbrochener Gefäßversorgung, unter Umständen eine schnelle Regeneration.

Physiologische Kochsalzlösung verursachte keine Muskelschädigungen. Dieses Ergebnis stimmt mit den in der Literatur beschriebenen Befunden (RASMUSSEN u. SVENDSEN 1976 u.a.) überein.

Gewebenekrose und entzündliche Hyperämie bzw. blutige Durchtränkung waren bei allen Präparaten unterschiedlich in Ausdehnung und Grad der zu erhebenden Befunde. Nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung wurden dagegen keine oder nur sehr geringfügige Befunde erhoben. Abszesse oder Eiterungen wurden in keinem Fall der experimentell gesetzten Injektionen beobachtet. Auch in der Praxis, wo in der Regel nur geringe aseptische bzw. antiseptische Vorkehrungen bei Injektionen getroffen werden, ist der Spritzenabszeß ein seltenes Ereignis. Nur eine von 146 veränderten Injektionsstellen beherbergte einen Abszeß. Demnach sind die beobachteten Veränderungen der injizierten Flüssigkeit und nicht dem Injektionsvorgang selbst anzulasten.

Nach Injektion von gewebeschädlichen Medikamenten ist daher mit Gewebsnekrosen zu rechnen. Die Entwicklung einer Nekrose nimmt nur wenige Minuten oder bis zu Tagen in Anspruch (MESSOW 1967). Ursachen sind Versorgungstörungen des Gewebes durch direkt zellschädigende Substanzen (DÄMMRICH u. LOPPNOW 1982) oder durch Thrombosierung bzw. Nekrotisierung eines versorgenden Gefäßes (ARNETH 1942). Blutungen könnten ihre Ursache im Anstechen kleiner Gefäße haben. Weiter käme eine Schädigung durch den Injektionsdruck oder eine Arrosion der Gefäßwand durch ein gewebeschädigendes Medikament in Frage.

Es fällt auf, daß dreien der fünf gewebereizenden Präparate das Lokalanaesthetikum Lidocain beigegeben war. Da diesem Lokalanaesthetikum keine systemische Beeinflussung des Krankheitsprozesses bei Infektionskrankheiten zukommt, wird es wohl zum Zwecke der Linderung lokaler Reizwirkungen oder zur Resorptionsverzögerung bzw. Verzögerung der entzündlichen Reaktion mitinjiziert. Angesichts der Ergebnisse von BRUN (1959), wo Lidocain selbst als gewebereizend erkannt wurde, erscheint diese Maßnahme etwas fragwürdig.

Für drei der fünf im Rahmen dieser Arbeit als gewebereizend eingestuften Präparate wird eine tief intramuskuläre Injektion empfohlen. Beide Maßnahmen, die tief intramuskuläre Applikation und die Beifügung von Lokalanaesthetika in die Arzneimittelformulierung sind wohl nicht geeignet, die Entwicklung von Gewebeschäden zu verhindern oder abzuschwächen. Vielmehr besteht Grund zu der Annahme, daß damit sich entwickelnde Lokalirritationen verschleiert bzw. dem Auge des Untersuchers entzogen werden sollen.

Mit der Beifügung des Lokalanaesthetikums Lidocain wird unter Umständen sogar eine zusätzliche gewebeschädigende Komponente ohne therapeutischen Grund in Kauf genommen. Dem kritischen Anwender geben derartige Anweisungen bzw. Inhaltsangaben einen deutlichen Hinweis auf eventuell zu erwartende, lokale Gewebeschäden.

SCHLUSSFOLGERUNG

Nach intramuskulärer Injektion verschiedenartiger Medikamente ist in vielen Fällen mit entzündlichen, nekrotischen Muskelschäden am Ort der Injektion zu rechnen.

Wegen derartiger Veränderungen bei der Schlachtung verworfene Fleischpartien verursachen finanzielle Einbußen beim verarbeiten den Betrieb oder gehen zu Lasten der Schlachtviehversicherung. Nicht entdeckte, geschädigte Injektionsstellen können im Fleisch oder in Fleischerzeugnissen zum Verbraucher gelangen. Nekrotisches oder fibrosiertes Gewebe entbehrt jeglichen Nahrungs- und Genußwertes und ist bei eventuell enthaltenen Arzneimittelrückständen auch gesundheitlich bedenklich. Verschlechterte Resorptionsverhältnisse an nekrotischen Injektionsstellen beeinträchtigen die Wirksamkeit des injizierten Präparates und führen zu vermehrten Rückständen am Applikationsort. Dem behandelten Patienten verursachen solche Injektionsschäden mit Sicherheit Schmerzen und Unbehagen und schaffen damit auch einen in tierschützerischer Sicht bedenklichen Sachverhalt.

Zur Lösung dieses Problems bedarf es des Zusammenwirkens verschiedener Kräfte. Einflußmöglichkeiten liegen beim Arzneimittelhersteller, dem Gesetzgeber, bei den tierärztlichen Forschungseinrichtungen, dem praktizierenden Tierarzt und dem Tierhalter.

Aufgabe der pharmazeutischen Industrie wäre es, sich gezielt um die Verbesserung der lokalen Verträglichkeit von parenteral anzuwendenden Präparaten zu bemühen. Bei Neuentwicklungen ist dem Kriterium lokale Verträglichkeit besondere Aufmerksamkeit zu schenken.

Der Gesetzgeber hätte über die Zulassungsbehörde die Möglichkeit, gewisse Mindestvoraussetzungen für Neuzulassungen zu fordern und bezüglich deren lokaler Verträglichkeit Erfüllung vom Antragsteller nachweisen zu lassen. Erforderlichenfalls dürften stark reizende Präparate für die intramuskuläre Injektion nicht zugelassen werden.

Getrennt für die Injektionsstelle angegebene, besonders lange Wartezeiten für gewebereizende Präparate sind von geringem praktischen Wert. Nach dem gültigen Fleischbeschaugesetz ist es nicht möglich, den Tierkörper bei der Untersuchung weitgehend zu zerkleinern, um eventuell verdeckte Injektionsstellen zu finden.

Eine weitere Möglichkeit, das "Rückstandsproblem" anzugehen, wäre, eine bestimmte Injektionsstelle für die intramuskuläre Injektion bindend vorzuschreiben. Bei oft über mehrere Tage dauernden Behandlungen würden wiederholte Injektionen in denselben Muskel innerhalb kurzer Zeit erforderlich. Nach DIRKSEN (1981) sollte jedoch der Applikationsort nach jeder Injektion gewechselt werden. Bei Mehrfachinjektionen in denselben Muskel mit geweber reizenden Präparaten sind schwere und schwerste Veränderungen zu erwarten. Dieser Weg erscheint daher wenig aussichtsreich.

Neben der intramuskulären Injektion gibt es verschiedene andere Applikationsarten, die geeignet sind, einem Rind antibakteriell wirksame Substanzen zuzuführen.

Der oralen Applikation sind beim Rind enge Grenzen gesetzt. Mit dem Trockenfutter oder als Pille verabreichte Medikamente gelangen zunächst in den Pansen. Sulfonamide und Antibiotika werden aus dem Pansen nicht oder allenfalls nur unbedeutend resorbiert, sondern im wesentlichen aus dem Darm. Die Wirksamkeit ist damit an eine ungestörte Vormagenmotorik gebunden. Teilweise beeinflussen die Antibiotika die Vormagenflora oder sie selbst werden, wie z.B. Chloramphenicol, von der Vormagenflora zerstört. Manche Substanzen, so z.B. die Sulfonamide, beeinflussen die Vormagenfunktion weniger. Durch die individuellen Empfindlichkeiten der zu bekämpfenden Erreger und erforderliche bzw. erreichbare Serumspiegel werden die Möglichkeiten einer oralen Applikation von antibakteriellen Substanzen weiter eingeschränkt.

Die intravenöse Injektion vermittelt vollständige Resorption und hohe Serumspiegel des applizierten Medikamentes. Wird dieser Eingriff kunstgerecht durchgeführt, bleibt die Traumatisierung des

Patienten minimal. Ein Nachteil ist der etwas höhere Aufwand bei der Injektion sowie die Notwendigkeit, daß dieser Eingriff immer vom Tierarzt vorgenommen werden muß und der Besitzer nicht in den Behandlungsrhythmus eingeschaltet werden kann. Bei Erkrankungen des Respirationstraktes können alternierend auch intratracheale Arzneimittelapplikationen zur Anwendung kommen. Dabei sind mitunter sehr hohe Gewebsspiegel wie auch therapeutische Blutspiegel zu erreichen.

Zahlreiche Untersuchungen zeigten, daß das "Dogma" von den Nachteilen der subkutanen Injektion, insbesondere mangelhafte Resorption, zumindest keine uneingeschränkte Gültigkeit mehr hat. So kann in vielen Fällen die subkutane Applikation alternativ zur intramuskulären Injektion angewendet werden. Sie ist einfach und schnell durchzuführen und etwaige Komplikationen sind gut zu erkennen. Aufgabe der tierärztlichen Bildungs- und Forschungsstätten sowie der pharmazeutischen Industrie muß es nun sein, im Experiment und in Feldversuchen verstärkt die Möglichkeiten und Grenzen der subkutanen Injektion zu untersuchen.

Das Ziel für die Zukunft sollte es sein, landwirtschaftlichen Nutztieren lokal gut verträgliche und wirksame Präparate, wo es nötig ist, subkutan zu verabreichen, zum Nutzen der Patienten und zum Vorteil der Verbraucher.

Auch in der Humanmedizin hält man eine kritischere Einstellung dem intramuskulären Applikationsweg gegenüber für wünschenswert, ja notwendig (MÖLLER-VAHL u. SCHLIACK 1985).

ZUSAMMENFASSUNG

In einer Literaturübersicht werden die Technik der intramuskulären Injektion und die verschiedenen Injektionsstellen bei Kalb und erwachsenem Rind beschrieben, Einflüsse auf die Resorption parenteraler Medikamentendepots dargestellt sowie mögliche Schäden nach intramuskulärer Injektion und deren Verlauf aufgezeigt. Faktoren, welche die Entstehung von injektionsbedingten Muskel-läsionen beeinflussen und die Auswirkungen derartiger Alterationen für das Tier und den Konsumenten werden diskutiert.

In eigenen Untersuchungen wurden im Verlauf von 4 Monaten an 122 Kälbern und Jungrindern aus dem Sektionsgut des Institutes für Tierpathologie und dem der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheitswesen Südbayern in Oberschleißheim bei 67,2 % der untersuchten Tiere Injektionsschäden gefunden. Von den veränderten Bezirken wiesen 37 % makroskopisch erkennbare Arzneimittelresiduen auf.

Des weiteren wurden 6 handelsübliche antibakterielle Injektionspräparate an 16 Kälbern und Jungrindern bzw. an 12 Kaninchen auf ihre lokale Verträglichkeit bei intramuskulärer Injektion geprüft. Die Intervalle zwischen Injektion und Sektion lagen bei den Kälbern zwischen 10 Stunden und 30 Tagen und bei den Kaninchen zwischen 4 und 30 Tagen.

Die Untersuchung berücksichtigte:

- a) klinische Befunde an der Injektionsstelle
- b) pathologisch-anatomische und histo-pathologische Befunde im Muskelgewebe.

Die wichtigsten Ergebnisse der Untersuchungen waren:

1. Alle verwendeten Präparate verursachten Gewebereizungen.

2. Erhebliche Nekrosen verursachten die Präparate Bisolvomycin-Boehringer, Erytrolon-Dr. Kolb, Terramycin LA-Pfizer, Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung-CP-Pharma, Vetoprim 24%-Wellcome.
Nur geringe Gewebereizungen wurden nach Injektion von Gentovet-TAD beobachtet.
3. "Spritzenabszesse" waren bei den Versuchen in keinem Fall zu ermitteln. Häufig traten dagegen Nekrosen auf.
4. Nach Injektion stark gewebereizender Medikamente waren bei Kälbern an 16 Tage und bei Kaninchen an 30 Tage alten Injektionsstellen noch nekrotische Gewebeanteile zu erkennen.
5. Nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung traten bei Kälbern wie bei Kaninchen keine pathologischen Veränderungen im Gewebe auf.

Die Untersuchungen zeigten, daß injektionsbedingte Gewebeschäden in der Hauptsache durch die Reizwirkung von Injektionslösungen entstehen und nicht durch fehlerhafte Injektionstechnik. Die Zugabe von Lokalanästhetika und Kortikosteroiden zum Injektionspräparat oder eine tief intramuskuläre Injektion können die Entwicklung solcher Schäden nicht verhindern.

Möglichkeiten zur Vermeidung und Verminderung von lokalen, injektionsbedingten Muskelschäden werden aufgezeigt.

SUMMARY

Investigations on tissue damage following intramuscular injection of antibacterial formulations in calves

In the review, the techniques of injection and the various injection sites in calves and adult cattle are described, the impact on the absorption of parenteral drug deposits are represented and possible damage and its development associated with intramuscular injection is demonstrated. Factors influencing local tissue damage subsequent to intramuscular injections and the effects of such damage on the animal and the consumers are discussed.

In the investigations conducted, 122 calves and young cattle presented to the "Institut für Tierpathologie" and the "Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheitswesen Südbayern in Oberschleißheim" for post mortem examination were examined over a period of 4 months. In 67.2 % of the animals dissected injection damage was traced. In 37 % of the affected tissue drug residues were obvious.

Furthermore, 6 commercially available antibacterial preparations were administered to 16 calves and young cattle and 12 rabbits and were tested for their local compatibility with intramuscular injection. The intervals between injection and autopsy ranged from 10 hours to 30 days in calves and from 4 to 30 days in rabbits.

The study considered:

- a) clinical findings at the injection site
- b) gross lesions and histo-pathological findings in the muscular tissue.

The most important results of the investigations revealed:

1. All preparations tested caused tissue irritation

2. Severe necroses were caused by the preparations Bisolvomycin-Boehringer, Erytrolon-Dr. Kolb, Terramycin LA-Pfizer, Tylosin-Chloramphenicol-Prednisolon-Lösung-CP-Pharma, Vetoprim 24%-Wellcome.

Only slight tissue irritation was noticed following injection of Gentovet-TAD.

3. "Injection abscesses" were never observed in the tests. Tissue necroses, however, occurred frequently at the injection sites.
4. Following the injection of strongly irritating drugs, necrotic tissue was still to be found at the injection sites after 16 days in calves and 30 days in rabbits.
5. Following the injection of physiological saline solution, no pathological change took place in the tissue of calves and rabbits.

The investigations proved that injection-related tissue damage is primarily due to the irritating effect of injectable solutions rather than to incorrect injection techniques. Tissue damage cannot be prevented by adding local anaesthetics or corticosteroids to the injection preparations or by deep intramuscular injection.

The possibilities of avoiding and reducing such injection-related muscular damage are discussed.

LITERATURVERZEICHNIS

ALTER, W. (1939):

Injektionen und ihre Zufälle.

Münch. med. Wochenschr. 86, 660-661

AMANN, R. (1962):

Akute Nebenwirkungen basischer Antibiotika durch
Histamin-Freisetzung.

Arzneimittelforschung 12, 887-890

AMMANN, K. (1954):

Die forensische Bedeutung der Injektionsschäden.

Schweiz. Arch. Tierheilk. 96, 569-575

ANDREWS, A.H., u. A. LAMPORT (1985):

A practical method of reducing spread of disease by
hypodermic needles.

Vet. Rec. 116, 185-186

ARNETH, J. (1942):

Nekrosen bei intramuskulärer Eubasinum-(Sulfapyridin-)
Anwendung.

Münch. med. Wschr. 89, 888

BALLARD, B.E. (1968):

Biopharmaceutical considerations in subcutaneous and intra-
muscular drug administration.

J. Pharm. Sci. 57, 357-378

BARANY, R. (1932):

Untersuchungen über die durch subkutane und intramuskuläre Einspritzungen hervorgerufene aseptische Entzündung, Veränderungen der entzündlichen Reaktion durch wiederholte Einwirkung auf dieselbe Stelle und die Bedeutung dieser Untersuchungen für Physiologie und Pathologie.

Dtsch. med. Wschr. 58, 1560 - 1562

BAUMANN, E. (1954):

Infektionen und andere Schäden infolge von Einspritzungen.
Hefte Unfallkunde 47, 100-114

BEHRENS, H., G. MATSCHULLAT u. K. TUCH (1975):

Über die Verträglichkeit öliger Vitaminlösungen beim Schaf nach intramuskulärer Applikation.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 82, 27 - 31

BENOIT, P.W. u. W.D. BELT (1970):

Destruction and regeneration of skeletal muscle after treatment with a local anaesthetic, bupivacaine (Marcaine).
J. Anat. 107, 547-556

BERGE, E. u. M. WESTHUES (1969):

Tierärztliche Operationslehre.
Verlag Parey, Berlin, Hamburg, 29. Auflage

BERGSJØ, T. (1976):

A comparison of serum concentrations of penicillin after intramuscular injection and subcutaneous and deep injection into the dewlap in cattle.

Acta vet. Scand. 17, 495-500

BETHCKE, H. H. (1982):

Persönliche Mitteilung.

BOGAN, J. A. (1983):

Absorption and distribution.

In: BOGAN J.A., P. LEES u. A.T. YOXALL (Hrsg.):

Pharmacological basis of large animal medicine.

Blackwell Scientific Publications, Oxford, London, 3 - 22

BOGAN J.A., S.E. MARRINER u. E.A. GALBRAITH (1981):

Pharmacokinetics of levamisole in sheep.

Res. vet. Sci. 32, 124 - 126

BRUMMER, H. (1967):

Die Vornahme von Injektionen in Anpassung an tierart-spezifisches Verhalten.

Prakt. Tierarzt 48, 147 - 149

BRUN, A. (1959):

Effect of procaine, carbocaine and xylocaine on cutaneous muscle in rabbits and mice.

Acta anaesth. Scand. 3, 59 - 73

CARPENTER, C.P. u. B. SHAFFER (1952):

A study of the polyethylene glycols as vehicles for intramuscular and subcutaneous injection.

J. Amer. pharm. Ass. 41, 27 - 29

DÄMMRICH, K. u. LOPPNOW (1982):

Nekrose.

In: STONZI, H. u. E. WEISS (Hrsg.)

Allgemeine Pathologie.

Verlag Parey, Berlin, Hamburg, 7. Auflage

DIRKSEN, G. (1981):

Fragen zur Arzneimittelanwendung bei Mastkälbern und
-rindern.

Prakt. Tierarzt 62, 945 - 953

DOWRICK, J.S. (1980):

Some biopharmaceutical considerations of subcutaneous and
intramuscular injections used in veterinary medicine.

In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology.

Proceedings of the first European congress, Zeist,
September 1979. Amsterdam, Netherlands; Elsevier, 30 - 34

EIKMEIER, H. (1973):

"Aseptische Nekrosen" nach i.m. Injektionen beim neugeborenen
Welpen.

Berl. Münch. tierärztl. Wschr. 86, 413 - 414

EIKMEIER, H. (1976):

Stellungnahme zur Arbeit "Erfahrungen mit der i.m. Injektion
in die seitliche Halsmuskulatur beim Pferd" von R. Tronicke.

Prakt. Tierarzt 57, 220 - 224

ENGLERT, H.K. (1975):

Gutachten über örtliche Desinfektionen bei Injektionen bei
Rindern.

Tierärztl. Umsch. 30, 518 - 522

FRITZSCHE, E. (1945):

Spritzensterilisation, Injektionsabszeß und Haftpflicht.

Schweiz. med. Wschr. 75, 932 - 935

GABKA, J. (1977):

Komplikationen der intramuskulären Injektion und ihre
Behandlung.

In: GABKA, J.

Infusion und Injektionstechnik. 2. Aufl.

Verlag Walter de Gruyter, Berlin

GÄNGEL, H. (1978):

Injektionen.

In: DIETZ, O. (Hrsg.)

Anästhesie und Operationen bei Groß- und Kleintieren.

Verlag Enke, Stuttgart

GÄRTNER, H. (1974):

Die Verwendung von Alkohol zu Desinfektionszwecken.

Internist. Prax. 14, 471 - 472

GARBAGE, P. (1981):

Veränderungen in der Muskulatur nach intramuskulärer
Injektion beim Pferd.

Vet. med. Diss., Hannover

GEYER, K. (1982):

Untersuchungen über Gewebereizungen und -nekrosen bei Kälbern
infolge intramuskulärer Injektion von antibakteriellen Prä-
paraten.

Vet. med. Diss., München

GLOOR, H.O., C. VORBURGER u. J. SCHÄDELIN (1977):

Intramuskuläre Injektionen und Serumkreatinphosphokinase-
Aktivität.

Schweiz. med. Wschr. 107, 948 - 952

GÜBEL, F. (1951):

Ausgedehnte Haut- und Muskelnekrosen bei einem Pferd
nach Baludoninjektion.

Tierärztl. Umsch. 6, 86 - 90

GOLDHAHN, R. (1948):

Fehler und Gefahren bei Einspritzungen und ihre rechtlichen Folgen.

Verlag Enke, Stuttgart

GREENBLATT, J. u. J. KOCH-WESER (1976):

Intramuscular injection of drugs.

N. Engl. J. Med. 295, 542 - 546

GREENOUGH, F.R., F.J. MACCALLUM u. A.D. WEAVER (1981):

Lameness in cattle. 2. Aufl.

Wright, Bristol

GROOTHUIS, D.G. u. M.E.B. WERDLER (1980):

Factors affecting the absorption of ampicillin administered intramuscularly in dwarf goats.

Res. vet. Sci. 29, 116 - 117

HABS, H. (1938):

Ursachen der Gasbrandinfektion nach Injektion und ihre Verhütung.

Münch. med. Wochenschr. 85, 129 - 131

HÄNICHEN, T., K. GEYER u. G. DIRKSEN (1984)

Untersuchungen über Gewebereizungen und -nekrosen nach intramuskulärer Injektion von antibakteriellen Präparaten bei Kalb und Kaninchen.

Tierärztl. Umschau 39, 75-80

HANSON, D.J. (1961):

Local toxic effects of broad-spectrum antibiotics following injection.

Antibiot. Chemotherapy 11, 390 - 404

HOCHSTETTER von, A. (1954):

Über die intraglutäale Injektion, ihre Komplikationen und deren Verhütung.

Schweiz. med. Wochenschr. 43, 1226 - 1227

HOFMANN, W. u. W. SCHULZ (1982):

Verhütung und Bekämpfung infektiöser Bestandserkrankungen
in der Bullenmast.

Prakt. Tierarzt 63, 698 - 711

IMMELMANN, A., W.S. BOTHA u. D. GRIB (1978):

Muscle irritation caused by different products containing oxytetracycline.

J. S. Afr. Vet. Med. Assoc. 49, 103 - 105

JAKSCH, W. u. E. GLAWISCHNIG (1981)

Applikation von Arzneimitteln und Diagnostika

In: JAKSCH, W. u. E. GLAWISCHNIG: Klinische Propädeutik
der inneren Krankheiten und Hautkrankheiten der Haustiere

2. Aufl. Verlag Parey, Berlin, Hamburg, S. 252 - 262

JUNGMICHEL, G. (1938):

Die heutige forensische Beurteilung einer Gasbrandinfektion
nach Injektion.

Münch. med. Wochenschr. 85, 125 - 128

KAISER, H. u. W. FISCHER (1979):

Techniken der Injektion. 3. Aufl.

Verlag Selecta, München

KARK, B. u. M. BOCCHI (1975):

Zum Verhalten der Kreatinkinase im Serum nach intramuskulärer Injektion von Tetracyclinpräparaten.

Med. Klin. 70, 1341 - 1344

KIENEL, G. (1973):

Eine rationelle Methode zur tierexperimentellen Prüfung der
lokalen Verträglichkeit von intramuskulären Injektionen.

Arzneimittelforschung 23, 263 - 266

KIRSCHNER, M. (1938):

Die Sterilisation der Injektionsspritzen.

Münch. med. Wschr. 85, 128 - 129

KÜHLER, H. (1963):

Zur Ätiologie multipler Abszesse und Nekrosen in Bindegewebe und Muskulatur des Schweines.

Wien. tierärztl. Monatsschr. 50, 102 - 112

LADAGE, C.A., T.A. van WALSTIJN u. H.A. van RIESSEN (1980):

Comparative macroscopic evaluation of muscle damage in rats and cattle after intramuscular administration of some commercially available injectible medicines.

In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology. Proceedings of the first European congress, Zeist, September 1979. Amsterdam, Netherlands; Elsevier, 34 - 40

LÜW, O., G. MACHINK, G. SIMON u. H. SCHICKETANZ (1971):

Versuche zur quantitativen Erfassung der lokalen Gewebeschädigung nach intramuskulärer Injektion wässriger Lösungen
Teil 2: Der Einfluß von Versuchsdauer, Konzentration und Injektionsvolumen auf das Schädigungsausmaß.

Zentralbl. Pharm. 110, 925 - 930

MARSHALL, A.B. u. G.H. PALMER (1980):

Injection sites and drug bioavailability.

In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology. Proceedings of the first European congress, Zeist, September 1979. Amsterdam, Netherlands; Elsevier, 54 - 60

MARTINEAU, G., F. BELAYAT, F. COIGNOUL, B. MARTINEAU-DOIZE, M. JOSSE u. A. DEWAELE (1980):

Lésions musculaires chez le porc après injection de médicaments.

Ann. Méd. vét. 124, 215 - 222

MELTZER, H.Y., S. MROZAK u. M. BOYER (1970):

Effect of intramuscular injections on serum creatine phosphokinase activity.

Amer. J. Med. Sci. 259, 42 - 48

MERCER, H.D., L.D. ROLLINS, M.A. GARTH u. G.G. CARTER (1971):

A residue study and comparison of penicillin and dihydrostreptomycin concentrations after intramuscular and subcutaneous administration in cattle.

J. Am. Vet. Med. Assoc. 158, 776 - 779

MESSOW, C. (1967):

Über die Altersbestimmung pathischer Gewebsveränderungen bei Tieren.

Schweiz. Arch. Tierheilkunde 109, 130 - 149

MÜLLE, G. (1983):

Untersuchungen beim Rind zum Verhalten von Arzneimitteln in Abhängigkeit von der Art und vom Ort der Applikation.

Vet. med. Diss. Berlin, Freie Univ.

MÖLLER, H. (1975):

Die chirurgisch wichtigsten pyogenen Infektionen der Haut, Unterhaut und Muskeln.

In: SCHEBITZ, H. u. W. BRASS (Hrsg.)

Allgemeine Chirurgie für Tierärzte und Studierende.

Verlag Parey, Berlin, Hamburg

MÖLLER-VAHL, H. u. H. SCHLIACK (1985):

Schäden durch intramuskuläre Injektion

Dtsch. Ärztebl. 82, Ausg. B, 2626 - 2633

MONNICH, K. (1958):

Die intramuskuläre Injektion: Ihre Technik und Gefahren.

Med. Welt 38, 1497 - 1499

NOUWS, J.F.M. (1982):

Comparative plasma oxytetracycline levels of a "long acting" and a normal oxytetracycline formulation in ruminant calves.
In: Pharmacologie et Toxicologie Vétérinaires, Les colloques de l'I.N.R.A. 8, 195 - 198
I.N.R.A. Publ., Paris

NOUWS, J.F.M. (1984):

Irritation, bioavailability and residue aspects of ten oxytetracycline formulations administered intramuscularly to pigs.
Vet. Quarterly 6, 80 - 84

NOUWS, J.F.M. u. T.B. VREE (1983):

Effect of injection site on the bioavailability of an oxytetracycline formulation in ruminant calves.
Vet. Quarterly 5, 165 - 170

PAGET, G.E. u. G. McSCOTT (1957):

A comparison of the local effects of various intramuscular injections in the rat.
Brit. J. Pharmacol. 12, 427 - 433

PALMER, G.H. (1980):

Effect of injection site on bioavailability of aminopenicillins in calves.
In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology. Proceedings of the first European congress, Zeist, September 1979. Amsterdam, Netherlands; Elsevier
337 - 338

PERRET, W. (1962):

Die Bedeutung des Injektionsortes zur Verhinderung versehentlicher intraarterieller Injektion am Arm.
Med. Klin. 57, 230 - 233

PERRET, W. (1963):

Neue Gesichtspunkte zur Vermeidung versehentlicher
intraarterieller Injektionen.

Anaesthesist 12, 22 - 26

PETZER, J.M., W.H. GIESECKE u. J.J. VAN STADEN (1984 a):

A comparative investigation on the tissue compatibility in
cattle of several oxytetracycline formulations for intra-
muscular administration.

In: Proceedings of the 13th world-congress on diseases of
cattle, Durban 1984, Vol. 2, 944 - 948

PETZER, J.M., J.J. VAN STADEN u. W.H. GIESECKE (1984 b):

Binnespiersie weefselreaksie en residue in slagbeeste na
toediening van langwerkende oksitetrasiklien formulasies
(Tissue reaction and residues in slaughter cattle after
administration of long acting oxytetracycline formulations).

J.S. Afr. Vet. Med. Assoc. 55, 107 - 111

POPESKO, P. (1979):

Atlas der topographischen Anatomie der Haustiere.

Verlag Enke, Stuttgart

RASMUSSEN, F. (1980):

Tissue damage at the injection site after intramuscular
injection of drugs in food-producing animals.

In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology

Proceedings of the first European congress, Zeist,

September 1979. Amsterdam, Netherlands; Elsevier, 27 - 33

RASMUSSEN, F. u. P. HØGH (1971):

Lokalirritation og koncentrationer på injektionsstedet efter intramuskulær injektion af antibiotikaholdige præparater på koer og grise.

(Tissue damage and concentration at the injection site after intramuscular injection of preparations containing antibiotics in cattle and pigs)

Nord. Vet. Med. 23, 593 - 605

RASMUSSEN, F. u. O. LADEFOGED (1974):

Tissue damage at the injection site after intramuscular injection of drug preparations formulated by addition of polyvinylpyrrolidone.

Acta vet. Scand. 15, 636 - 638

RASMUSSEN, F. u. O. SVENDSEN (1976):

Tissue damage and concentration at the injection site after intramuscular injection of chemotherapeutics and vehicles in pigs.

Res. Vet. Sci. 20, 55 - 60

ROEMMELE, O. (1961):

Bei Injektionen sind sterile Spritzen und Kanülen zu verwenden.

Tierärztl. Umschau 13, 238 - 242

ROSENBERGER, G. u. H.D. GRUNDER (1978):

Krankheiten der Kreislauforgane, des Blutes und der Milz

In: ROSENBERGER, G. (Hrsg.)

Krankheiten des Rindes, 2. Aufl.

Verlag Parey, Berlin, Hamburg

SCHLIESSER, T. (1981):

Grundlagen der Desinfektion.

In: SCHLIESSER, T. u. D. STRAUCH

Desinfektion in Tierhaltung, Fleisch- und Milchwirtschaft.

Verlag Enke, Stuttgart

SCHOU, J. (1961):

Absorption of drugs from subcutaneous connective tissue.
Pharmacol. Rev. 13, 441 - 464

STEINESS, E., F. RASMUSSEN, O. SVENDSEN u. P. NIELSEN (1978):

A comparative study of serum creatine phosphokinase
activity in rabbits, pigs and humans after intramuscular
injection of local damaging drugs.
Acta Pharmacol. Toxicol. 42, 357 - 364

STEINESS, E., O. SVENDSEN u. F. RASMUSSEN (1974):

Plasma digoxin after parenteral administration.
Local reaction after intramuscular injection.
Clin. Pharmacol. Ther. 16, 430 - 434

STEINESS, E., O. SVENDSEN, F. RASMUSSEN u. P. NIELSEN (1977):

Prediction of local damage after intramuscular injection.
In: BUNDGAARD, H., P. JUUL u. H. KOFOD (Hrsg.)
Drug design and adverse reaction.
Munksgaard, Copenhagen; Academic Press, New York; Nancodo,
Tokyo

STÖBER, M. (1977):

Arzneimittelverabreichung.
In: ROSENBERGER, G. (Hrsg.)
Die klinische Untersuchung des Rindes. 2. Aufl.
Verlag Parey, Berlin, Hamburg

STÖBER, M. u. G. DIRKSEN (1983):

Iatrogene Boonosien.
Dtsch. Tierärztl. Wschr. 90, 401 - 405

SVENDSEN, O. (1972):

Histologiske forandringer efter intramuskulære injektioner med antibiotikaholdige præparater.

(Histological findings after intramuscular injection of preparations containing antibiotics)

Nord. Vet. Med. 24, 181 - 185

VIVELL, O. u. J. HENNEWIG (1963):

Infarktähnliche Nekrosen nach intramuskulärer Injektion von Antibiotika.

Pädiat. Prax. 2, 415 - 422

WARNOCK, D.G., u. G.L. ELLMAN (1969):

Intramuscular chlorpromazine and creatine kinase:

Acute psychoses or local muscle trauma?

Science 164, 726

WITTE, J. (1929):

Die Haftpflicht bei Vornahme subcutaner, intravenöser und intramuskulärer Injektionen.

Arch. Tierheilk. 59, 350 - 383

ZELLER, R. (1958):

Über die Haftpflicht des Tierarztes bei Injektionen.

Prakt. Tierarzt 39, 10 - 13

ZIV, G. (1980):

Intramuscular bioavailability, serum drug levels, local irritations of several oxytetracycline veterinary injectable products in cows.

In: Trends in veterinary pharmacology and toxicology.

Proceedings of the first European congress, Zeist, September 1979. Amsterdam, Netherlands, Elsevier.

350 - 352

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. G. Dirksen für die Überlassung des Themas und für die mir stets gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Ebenfalls gilt mein Dank dem Inhaber des Lehrstuhls für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie am Institut für Tierpathologie, Herrn Prof. Dr. J. von Sandersleben, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut.

Weiter möchte ich Herrn Dr. Hänichen für seine wertvollen Anregungen und Hilfen sehr herzlich danken.

Ferner danke ich für die freundlich gewährte Erlaubnis, in der Landesuntersuchungsanstalt für das Gesundheitswesen Südbayern in Oberschleißheim (Präsident Dr. Coduro) an Sektionskälbern Untersuchungen vornehmen zu dürfen, wobei mich die Herren Dr. Henner und Dr. Lugmayr besonders unterstützten.

Mein Dank gilt nicht zuletzt allen Assistenten, Angestellten und Arbeitern der Medizinischen Tierklinik II und des Instituts für Tierpathologie für ihre stets freundliche und bereitwillige Hilfe bei der Durchführung meiner Arbeit.

Lebenslauf

Am 21. Mai 1958 wurde ich als Sohn des Kunstmalers Rudolf Wetzel und seiner Frau Sabine Wetzel, geb. Kleinschmidt, in Ravensburg geboren.

Zwischen 1965 und 1968 besuchte ich die Volksschule in Ravensburg. 1968 trat ich in das Spohn-Gymnasium in Ravensburg ein und legte dort 1977 die Reifeprüfung ab.

Von Juli 1977 bis Juli 1979 leistete ich meinen Wehrdienst in der Bundeswehr.

Im November 1979 begann ich mein Studium der Tiermedizin an der Universität München.

Am 8. Juni 1984 heiratete ich die Dolmetscherin und Übersetzerin Ingeborg Selinka.

Am 12. Februar 1985 schloß ich das Studium mit dem 3. Abschnitt der tierärztlichen Prüfung ab.

Im Februar 1985 begann ich mit der Arbeit an meiner Dissertation.

Die Approbation erhielt ich am 12. Juli 1985.

Seit 1. August 1985 arbeite ich als Assistent an der II. Medizinischen Tierklinik der Universität München.

